



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Studien zur Synthese neuer 5,6-Dihydro-dipyrazolo[3,4-b:3',4'-d]pyridin-4(1H)-one mit potentieller biologischer Aktivität

verfasst von

Hussein Al-Qasim

angestrebter akademischer Grad

Magister der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien 2013

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium Pharmazie

Betreuer: ao. Univ.-Prof. Dr. techn. Dipl.-Ing. Wolfgang Holzer

Der experimentelle Teil der vorliegenden Diplomarbeit wurde am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien im Zeitraum von März bis Juni 2012 durchgeführt.

Ich bedanke mich herzlich bei ao. Univ.-Prof. Dr. techn. Dipl.-Ing. Wolfgang Holzer, für die Möglichkeit in seiner Arbeitsgruppe meine Diplomarbeit zu verfassen, die fachliche Betreuung und für die Aufnahme und Auswertung zahlreicher NMR Spektren.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Mag. Barbara Datterl für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit und für die vielen konstruktiven Verbesserungsvorschläge. Ihre wertvollen Anregungen, ihre unermüdliche Diskussionsbereitschaft, ihre kompetente, engagierte und freundschaftliche Unterstützung in allen Phasen der Arbeit waren maßgeblich für das Gelingen.

Weiters bedanke ich mich bei Dr. Leo Jirovetz und Dr. Bodo Lachmann für die Aufnahme der Massenspektren, Ing. Peter Unteregger für die Aufnahme der hochauflösenden Massenspektren und Mag. Johannes Theiner für die Durchführung der Elementaranalysen.

Auch meiner Familie und meinen Freunden möchte ich meinen Dank aussprechen, da sie während meiner gesamten Studienzeit immer ein offenes Ohr sowie ein aufmunterndes und motivierendes Wort für mich hatten, wenn ich es brauchte. Ganz besonders danke ich meinen Eltern für Ihre uneingeschränkte Unterstützung zu jedem Zeitpunkt.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
1.1. ADENOSIN	1
1.2. ADENOSIN-REZEPTOREN	2
1.3. PHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG UND THERAPEUTISCHES POTENTIAL VON ADENOSINREZEPTORMODULATOREN	4
1.3.1. Agonisten der A ₁ -Adenosinrezeptoren	4
1.3.2. Antagonisten der A ₁ -Adenosinrezeptoren.....	4
1.3.3. Agonisten der A _{2A} -Adenosinrezeptoren.....	4
1.3.4. Antagonisten der A _{2A} -Adenosinrezeptoren.....	5
1.3.5. Agonisten der A _{2B} -Adenosinrezeptoren.....	5
1.3.6. Antagonisten der A _{2B} -Adenosinrezeptoren.....	5
1.3.7. Agonisten der A ₃ -Adenosinrezeptoren	6
1.3.8. Antagonisten der A ₃ -Adenosinrezeptoren.....	6
1.4. SYNTHESSE VON A ₃ -ADENOSINREZEPTORANTAGONISTEN	7
1.5. PROBLEMSTELLUNG.....	10
 2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	11
2.1. SYNTHESEWEG.....	11
2.2. SYNTHESSE VON 3-HYDROXY-1-METHYL-6-PHENYL-5,6-DIHYDROPYRAZOLO[3,4- <i>B</i>]PYRIDIN-4(1 <i>H</i>)-ON (4)	13
2.2.1. 5-AMINO-1-PHENYLPYRAZOL-4-CARBONSÄUREETHYLESTER (1).....	13
2.2.2. 4-HYDROXY-6-OXO-1-PHENYL-6,7-DIHYDRO-1 <i>H</i> -PYRAZOLO[3,4- <i>B</i>]PYRIDIN-5-CARBONSÄURE-ETHYLESTER (2)	13
2.2.3. 4-CHLOR-6-OXO-1-PHENYL-6,7-DIHYDRO-1 <i>H</i> -PYRAZOLO[3,4- <i>B</i>]PYRIDIN-5-CARBONSÄUREETHYLESTER (3)	14
2.2.4. 3-HYDROXY-1-METHYL-6-PHENYL-5,6-DIHYDROPYRAZOLO[3,4- <i>B</i>]PYRIDIN-4(1 <i>H</i>)-ON (4)	14
2.3. SYNTHESSE DER ZIELVERBINDUNGEN (5 <i>A</i> , UND <i>B</i>)	15
2.4. SYNTHESSE DER ZIELVERBINDUNGEN (6 <i>A-D</i> UND 7 <i>A-D</i>)	16
 3. EXPERIMENTELLER TEIL	18
3.1. GERÄTEDATEN	18
3.2. SYNTHESSE VON 5-AMINO-1-PHENYLPYRAZOL-4-CARBONSÄUREETHYLESTER (1)	20
3.3. SYNTHESSE VON 4-HYDROXY-6-OXO-1-PHENYL-6,7-DIHYDRO-1 <i>H</i> -PYRAZOLO[3,4- <i>B</i>]PYRIDIN-5-CARBONSÄUREETHYLESTER (2)	21
3.4. SYNTHESSE VON 4-CHLOR-6-OXO-1-PHENYL-6,7-DIHYDRO-1 <i>H</i> -PYRAZOLO[3,4- <i>B</i>]PYRIDIN-5-CARBONSÄUREETHYLESTER (3)	22
3.5. SYNTHESSE VON 3-HYDROXY-1-METHYL-6-PHENYL-5,6-DIHYDROPYRAZOLO[3,4- <i>B</i>]PYRIDIN-4(1 <i>H</i>)-ON (4)	23
3.6. SYNTHESSE DER TRICYCLISCHEN ZIELSTRUKTUREN 5 <i>A</i> UND 5 <i>B</i> VIA UMSETZUNG VON 4 MIT ALKYLHYDRAZINEN – ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT	24
3.6.1. SYNTHESSE VON VON 1-[3-(DIMETHYLAMINO)PROPYL]-3-HYDROXY-6-PHENYL-5,6-DIHYDRODIPYRAZOLO[3,4- <i>B</i> :3,4- <i>D</i>]PYRIDINE-4-(1 <i>H</i>)ON (5 <i>A</i>)	24
3.6.2. SYNTHESSE VON 3-HYDROXY-1-[2-(4-MORPHOLINYL)ETHYL]-6-PHENYL-5,6-DIHYDRODIPYRAZOLO[3,4- <i>B</i> :3,4- <i>D</i>]PYRIDINE-4(1 <i>H</i>)-ON (5 <i>B</i>))	25
3.7. O-ALKYLIERUNG VON 4-CHLOR-6-OXO-1-PHENYL-6,7-DIHYDRO-1 <i>H</i> -PYRAZOLO[3,4- <i>B</i>]PYRIDIN-5-CARBONSÄUREETHYLESTER (3) – ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT.....	26
3.7.1. SYNTHESSE VON 4-CHLOR-6-[2-(DIMETHYLAMINO)ETHOXY]-1-PHENYL-1 <i>H</i> -PYRAZOLO[3,4- <i>B</i>]PYRIDIN-5-CARBONSÄURE-ETHYLESTER (6 <i>A</i>)	27
3.7.2. SYNTHESSE VON 4-CHLOR-6-[2-(DIMETHYLAMINO)PROPOXY]-1-PHENYL-1 <i>H</i> -PYRAZOLO[3,4- <i>B</i>]PYRIDIN-5-CARBON-SÄUREETHYLESTER (6 <i>B</i>)	28
3.7.3. SYNTHESSE VON 4-CHLOR-6-[4-MORPHOLINYL)ETHOXY]-1-PHENYL-1 <i>H</i> -PYRAZOLO[3,4- <i>B</i>]PYRIDIN-5-CARBONSÄURE-ETHYLESTER (6 <i>C</i>)	29
3.7.4. SYNTHESSE VON 4-CHLOR-1-PHENYL-6-[2-(1-PYRROLIDINYL)ETHOXY]-1 <i>H</i> -PYRAZOLO[3,4- <i>B</i>]PYRIDIN-5-CARBONSÄURE-ETHYLESTER (6 <i>D</i>)).....	30
3.8. O-ALKYLIERUNG VON 1-METHYL-6-PHENYL-5,6-DIHYDROPYRAZOLO[3,4- <i>B</i> :3',4'- <i>D</i>]PYRIDIN-4(1 <i>H</i>)-ON – ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFT	31
3.8.1. 4-[3-(DIMETHYL(AMINO)ETHOXY)-1-METHYL-6-PHENYL-1,6-DIHYDRODIPRAZOLO[3,4- <i>B</i> :3',4'- <i>D</i>]PYRIDIN-3-OL (7 <i>A</i>)).....	31
3.8.2. SYNTHESSE VON 4-[3-(DIMETHYL(AMINO)PROPOXY)-1-METHYL-6-PHENYL-1,6-DIHYDRODIPRAZOLO[3,4-	

<i>B</i> :3',4'- <i>D</i>]PYRIDIN-3-OL (7B)	32
3.8.3. SYNTHESE VON 1-METHYL-4-[2-(4-MORPHOLINYL)ETHOXY]-6-PHENYL-1,6-DIHYDRODIPRAZOLO[3,4- <i>B</i> :3',4'- <i>D</i>]PYRIDIN-3-OL (7C)	33
3.8.4. SYNTHESE VON 1-METHYL-6-PHENYL-4-[2-(1-PYRROLIDINYL)ETHOXY]-1,6-DIHYDRODIPRAZOLO[3,4- <i>B</i> :3',4'- <i>D</i>]PYRIDIN-3-OL (7D)	34
4. LITERATURVERZEICHNIS	35
5. ANHANG.....	39
5.1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	39
5.2. SPEKTREN	41
5.3. ZUSAMMENFASSUNG.....	96
5.3. LEBENS LAUF.....	97

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG:

1.1 Adenosin

Adenosin ist ein Nukleosid, das aus der Nukleinbase Adenin und dem Zucker β -D-Ribose aufgebaut ist.

^[1] Im Körper ist Adenosin ubiquitär vorhanden. Adenosin stellt den Grundkörper der energieliefernden Verbindungen wie ATP, ADP, und AMP dar, die eine wichtige Rolle in der Regulation des Energiehaushaltes spielen. Adenosin ist auch ein Bestandteil von Ribonukleinsäuren (RNA) und kommt als Coenzymen (NADPH, NADH) vor.

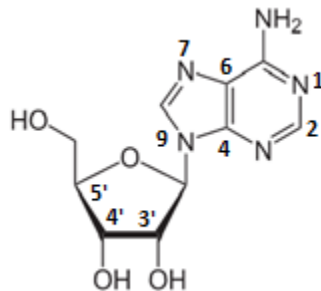


Abb. 1 Adenosin

Unter physiologischen Bedingungen liegt die extrazelluläre Adenosinkonzentration bei 30–300 nM.^[2,6] Die extrazelluläre Konzentration von Adenosin steigt beim extrazellulären Abbau von ATP durch Ektonukleotidasen oder durch das Ungleichgewicht zwischen ATP-Produktion und Verbrauch. Die Ursache einer erhöhten Akkumulation von Adenosin im Extrazellulärraum sind zum Beispiel Sauerstoffmangel, Ischämie, Hypoxie, Entzündung oder Trauma.^[2,5] Eine andere Möglichkeit der intrazellulären Adenosinentstehung ist die Hydrolyse von S-Adenosylhomocystein. Der schnelle Abbau von Adenosin kann durch Phosphorylierung (Adenosinkinase) zu AMP oder Desaminierung (Adenosindeaminase) zu Inosin erfolgen. Inosin und AMP sind an den Adenosinrezeptoren weniger aktiv als Adenosin.^[3,7,8]

Eine erhöhte endogene Freisetzung von Adenosin kann zur Blutdrucksenkung (Vasodilatation), Thrombozytenaggregationshemmung, Verzögerung der Erregungsfortleitung am Herzen und zu Bronchokonstriktion führen. Weiters führt Adenosin im zentralen Nervensystem zur Analgesie, verminderter Mobilität, Dämpfung des Atemzentrums und Schläfrigkeit. Durch die Bindung an A₁AR hemmt Adenosin die Freisetzung von Neurotransmittern wie Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin. Außerdem spielt Adenosin eine Rolle im Magen-Darm Trakt, Zellzyklus und im Immunsystem.

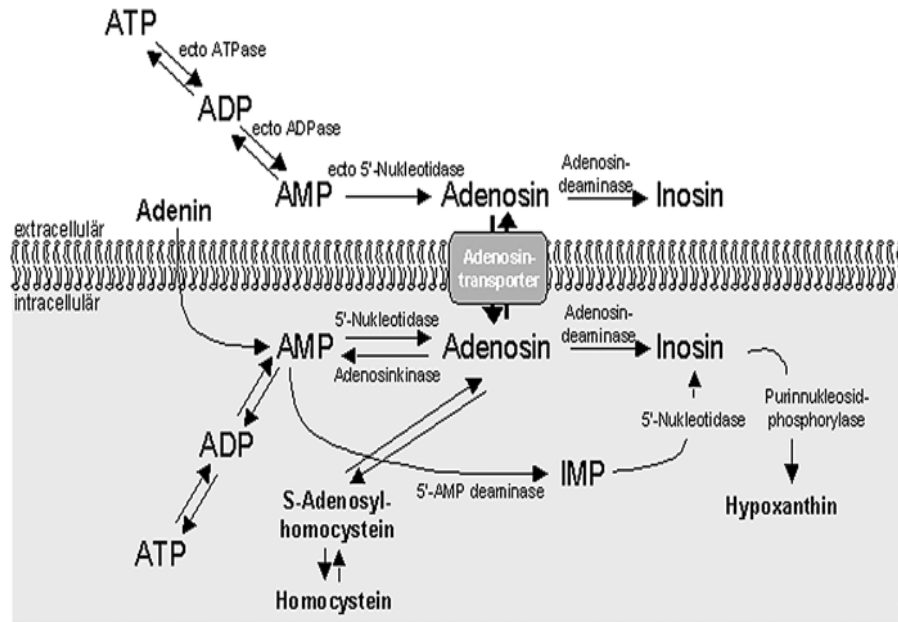


Abb. 2: Die Regulation von intra- und extrazellulären Adenosinkonzentration^[7]

1.2. Adenosinrezeptoren

Zu den Adenosinrezeptoren gehören A_1 , A_{2A} , A_{2B} und A_3 .^[1] Die Adenosinrezeptoren sind Transmembranrezeptoren und gehören zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten-Rezeptoren. Die A_{2A} , A_{2B} Rezeptoren binden an stimulatorische G_s -Proteine, die zur Aktivierung der Adenylatcyclase führen. A_1 - und A_3 -Rezeptoren sind hingegen inhibitorische G-Proteine der G_i/o . Alle vier Rezeptortypen beeinflussen daher die davon abhängige cAMP Produktion und die damit verbundene Proteinkinase A (PKA).^[8,27]

Außerdem aktivieren G_i/o Rezeptoren die PLC (Phospholipase C), die zu einer Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration zur Folge hat. Trotz ihrer unterschiedlichen Signalwege können die vier Adenosinrezeptoren die Familie der mitogen-aktivierten Proteinkinasen (MAPK) aktivieren und somit die Regulierung des Zellzyklus beeinflussen.^[2] Dadurch beeinflussen sie auch die Regulation, Differenzierung und Proliferation und somit das Wachstum, Überleben und Tod verschiedener Zelltypen.^[7] Die Stimulierung von A_{2A} und A_{2B} Rezeptoren wirkt stimulierend auf MAPK über den cAMP-ras-MEK1 Signalweg.^[7] Im Vergleich dazu bewirken die Adenosin-Rezeptoren A_1 und A_3 die Aktivierung der extrazellulär regulierten Kinase (besonders ERK1/2) über die β, γ -Untereinheiten der G-Proteine.^[8] A_3 -Adenosinrezeptoragonisten hemmen die Proliferation von humanen Melanomzellen via ERK1/2.^[4]

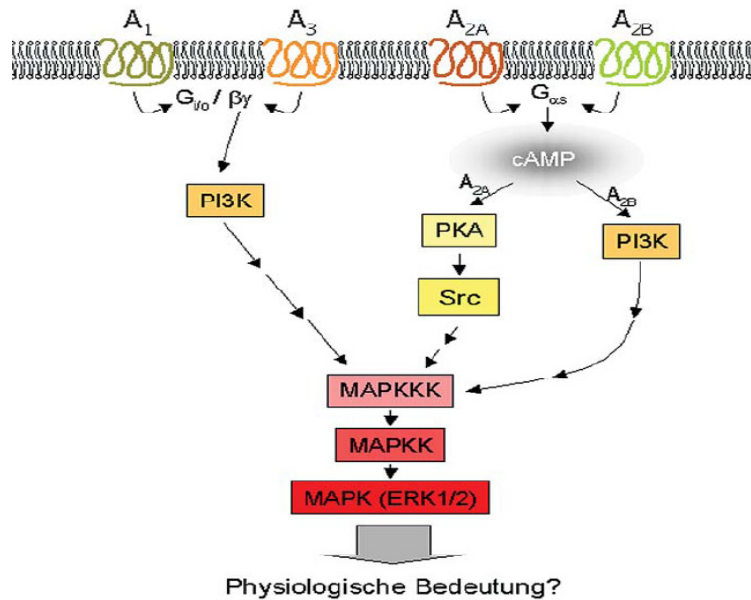


Abb.3: Aktivierte MAPK durch Adenosinrezeptoren.^[7]

Der physiologische Effekt von Adenosin hängt im betrachteten Gewebe von seiner Konzentration, der Dichte der einzelnen Rezeptorsubtypen und deren Affinität zum Liganden ab. Das Vorkommen der A₁AR und A_{2A}AR ist sehr gut untersucht (Tab.1). Über A_{2B}AR und A₃AR gibt es hingegen nur wenige Daten zu ihrem Vorkommen in Körper.^[7]

A ₁ AR	A _{2A} AR	A _{2B} AR	A ₃ AR
i. in hoher Konzentration im Zentralnervensystem (Hippocampus, Großhirnrinde, Kleinhirn) ii. Auge iii. Nebenniere iv. Vorhöfen des Herzen zu finden	i. Schilddrüse ii. Leukozyten iii. Milz iv. Thrombozyten v. Endothelzellen vi. Gefäßmuskulatur vii. GABAerge Neuronen	Colon	i. Lunge ii. Leber

Tab.1: Adenosin Rezeptoren und Gewebe.^[13]

Im Jahr 1929 entdeckten Alan Drury und Albert von Szent, dass Adenosin verschiedene Körperfunktionen beeinflussen kann.^[9] Ursprünglich wurden diese Effekte auf Transportproteine und intrazelluläre Vorgänge zurückgeführt. Erst später – im Jahr 1974 – stellte Bruce Cobbin fest, dass es sich um spezifische Rezeptoren handelt.^[10] Ende der 1970er wurde die Bindung von Adenosin an mehrere Isoformen der Rezeptoren beschrieben, die mit A₁ und A₂ bezeichnet wurden.^[11,12]

1.3. Physiologische Bedeutung und therapeutisches Potential von Adenosinrezeptormodulatoren

1.3.1 Agonisten der A₁-Adenosinrezeptoren

Die Stimulierung von A₁-Rezeptoren hat verschiedene Wirkungen auf den menschlichen Körper. Die Stimulierung von A₁ wird in der Notfallmedizin bei paroxysmal supraventrikulärer Tachykardie, postoperativen Schmerzen, zur Behandlung von Migräne und Cluster Kopfschmerzen benützt.^[4] Weiters werden auch die antikonvulsiven und die sedativen Eigenschaften von Adenosin über diesen Rezeptortyp vermittelt. Zusätzlich führt die Stimulierung dieses Rezeptortyps zur Hemmung der Noradrenalinfreisetzung aus sympathomimetischen Nervenendigungen. Außerdem wirken Agonisten der A₁-Adenosinrezeptoren negativ dromotrop, chronotrop und inotrop, was zu einer Vasodilatation und in Folge dessen zur Blutdrucksenkung führt.^[4,8,13]

1.3.2 Antagonisten der A₁-Adenosinrezeptoren

Antagonisten der A₁-Adenosinrezeptoren werden als Diuretika therapeutisch eingesetzt, und bieten somit eine Therapiemöglichkeit bei Hypertonie, Ödemen und akuter Niereninsuffizienz. Der Einfluss von Adenosin A₁-Rezeptorantagonisten auf den proximalen Tubulus führt zu einer verminderten Reabsorption von Wasser, Natrium, Phosphat und Bicarbonat. Dieser Effekt ist größer als jener der Thiaziddiuretika und es kommt bei den A₁-Rezeptorantagonisten zu keinem Kaliumverlust und in weiterer Folge nicht zur Abnahme des renalen Blutflusses bzw. der glomerulären Filtrationsrate.^[4,8]

1.3.3. Agonisten der A_{2A}-Adenosinrezeptoren

Die antiinflammatorische und immunsupprimierende Wirkung von Adenosin wird in erster Linie auf eine Aktivierung des A_{2A}AR zurückgeführt.^[5] Immunzellen wie neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten und Thrombozyten besitzen eine höhere Dichte an A_{2A}AR.^[14] Die Aktivierung des Rezeptors bewirkt eine verminderte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen durch Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten, sowie eine erhöhte Bildung des antiinflammatorischen Zytokins IL-10

durch Monozyten. Weiters wird eine reduzierte Thrombozytenaggregation beobachtet, und somit kann $A_{2A}AR$ zur antithrombotischen Therapie eingesetzt werden.^[4]

Eine weitere mögliche Indikation dieses Rezeptorsubtyps spielt eine bedeutende Rolle in der Blutdruckregulation und Schmerzweiterleitung.^[8] Die Blutdrucksenkung durch Modulation dieses Rezeptors führt zu Vasodilatation der glatten Gefäßmuskulatur.

1.3.4. Antagonisten der A_{2A} -Adenosinrezeptoren

Morbus Parkinson tritt vor allem im Corpus Striatum auf, einem Gebiet des Großhirns, in welchem es eine erhöhte Zahl an $A_{2A}AR$ gibt. Diese sind mit Dopamin-Rezeptoren verbunden. Bei der Hemmung des Adenosin A_{2A} -Rezeptors kommt es in Folge eines positiven Feedbacks zu einer verstärkten Dopamin Ausschüttung und damit zu einer gesteigerten motorischen Aktivität und daher wird angenommen, dass man sie in der Therapie von Morbus Parkinson einsetzen können wird.^[4,8,13,15]

Es gibt zur Zeit auch Überlegungen, dass die Antagonisten von $A_{2A}AR$, neben der Behandlung von Morbus Parkinson, ebenfalls in der Therapie von Depression und zur Schlafinduktion eingesetzt werden können.^[13]

1.3.5. Agonisten der A_{2B} -Adenosinrezeptoren

Bei der Aktivierung von $A_{2B}AR$ kommt es zur Verstärkung der Angiogenese durch erhöhte Freisetzung von angiogenesefördernden Faktoren.^[4] Weiters führt die Aktivierung von $A_{2B}AR$ des Endothels zur Aktivierung der NO-Synthetase und es kommt zur Vasodilatation der Gefäßmuskulatur.^[5]

1.3.6. Antagonisten der A_{2B} -Adenosinrezeptoren

Theophyllin wirkt antagonistisch an A_1 - und A_{2B} -Adenosinrezeptoren. Auf diese Weise kann Theophyllin die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wie Histamin und Leukotrienen hemmen, aber andererseits kann es die Konzentration von cAMP in den Zellen erhöhen. Beim Anstieg von cAMP kommt es zu einer Erschlaffung der glatten Muskulatur.^[5,8]

Theophyllin ist ein unselektiver Adenosinrezeptorantagonist, der eine geringe Affinität zu A_1AR und $A_{2A}AR$ im Vergleich zu $A_{2B}AR$ besitzt (Abb. 4). Da Theophyllin eine Mastzelldegranulation verhindert, wird es zur Zeit als Reservemedikament bei Asthma verwendet.^[13]

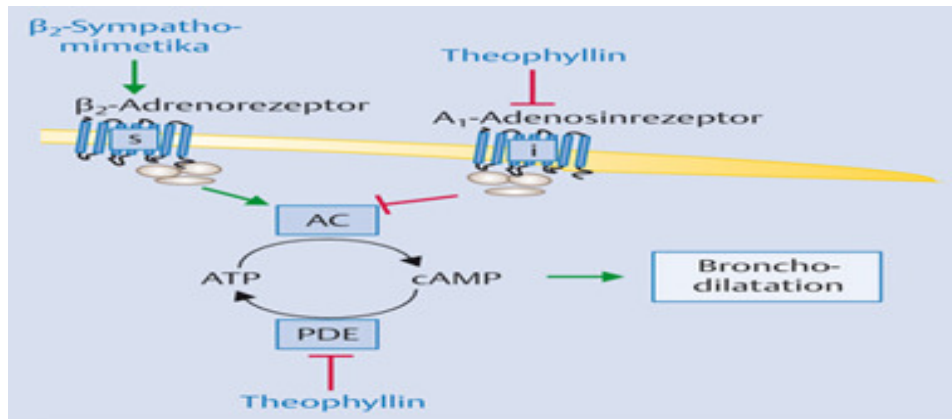


Abb. 4 : Bronchodilatierende Wirkung von Theophyllin durch Hemmung der Adenosinrezeptoren^[3]

Zur Zeit sind die Ergebnisse bezüglich der Effekte von A_3 - und A_{2B} -Adenosinrezeptoren auf inflammatorische Prozesse teilweise noch ungeklärt, da die Wirkung bislang nur an Mäusen bewiesen wurde. Man geht nämlich davon aus, dass diese Rezeptoren speziesspezifisch sind.^[5]

1.3.7. Agonisten der A_3 -Adenosinrezeptoren

Der A_3 -Rezeptor spielt eine große Rolle bei der Aktivierung von kardioprotektiven Effekten oder der Hemmung des Wachstums von Krebszellen.^[5] Die Mastzellen weisen eine hohe Dichte an A_3 AR auf, welche für die Modulation von Mastzellen von Bedeutung ist.^[4,5] Ihre Aktivierung erfolgt durch den selektiven Agonisten IB-MECA, die dann die durch UV-Strahlung induzierte Apoptose von Mastzellen reduziert.^[16]

1.3.8. Antagonisten der A_3 -Adenosinrezeptoren

Nach klinischen, präklinischen und bereits getesteten Methoden, spielt der A_3 -Adenosinrezeptor eine große Rolle bei der Hemmung der Angiogenese, der Erniedrigung von intraokularem Druck, der Regulation der Freisetzung entzündlicher Mediatoren, in der Antitumor-Therapie von Kolonkarzinomen und zur Therapie von Glioblastoma multiforme.^[17] Weiters wurde in Studien eine starke nierenprotektive Wirkung von A_3 -Antagonisten beschrieben^[4]

Es wurde festgestellt, dass ein krankhaft verändertes Mukosagewebe des Kolons eine erhöhte A_3 AR-Dichte zur Folge hat. Diese Überexpression an A_3 AR kann auch in den Lymphozyten nachgewiesen werden.^[19] Durch Normalisierung der Dichte der A_3 AR in Lymphozyten und Kolon können sie daher auch in der Antitumor-Therapie verwendet werden.

Weiters spielt die Hemmung von A₃-Adenosinrezeptoren in Tumorzellen eine Rolle bei der Regulation der Angiogenese, da Adenosin über A₃AR die Akkumulation von VEGF und die Expression HIF-1 α fördert.^[13,17] Die Hemmung der im Zusammenhang mit Sauerstoffmangel entstehenden Erhöhung von HIF-1 α , und Akkumulation von VEGF und Angiopoietin 2 durch Blockade dieses Rezeptortyps würde eine neue Möglichkeit in der Therapie von Tumoren darstellen.^[17]

Die Freisetzung von entzündlichen Mediatoren wie Histamin aus den Mastzellen wird durch Antagonisten der A₃AR gehemmt. Aufgrund dieser Tatsache werden Antagonisten der A₃AR in der Therapie von entzündlichen und allergischen Erkrankungen eingesetzt.^[5,13]

Weiters wurde an Mäusen gezeigt, dass Antagonisten an A₃AR die Aktivität im Ziliarepithel eines Chlorid-Ionenkanals hemmen, als Folge davon kommt es zur Erniedrigung des Augeninnendrucks.^[13,19]

1.4. Synthese von A₃-Adenosinrezeptorantagonisten

Für die Entwicklung und Synthese von neuen Adenosinrezeptoragonisten wurde der endogene Ligand Adenosin als Ausgangspunkt chemisch modifiziert und geändert. Am effektivsten stellt sich die Modifizierung von Ribose an der 3'-, 4'- und 5'- Position sowie die Modifizierung der 2- und 6 Position des Adenins heraus.^[4]

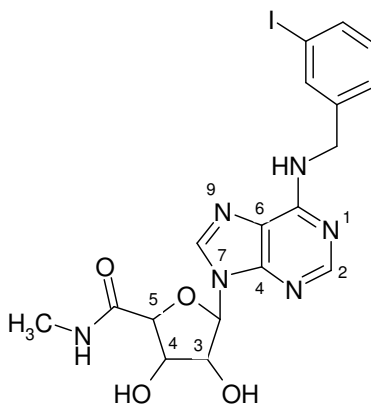


Abb. 5: IB-MECA ein selektiver A₃AR-Agonist

Als Ausgangspunkt für die Synthese von Adenosinrezeptorantagonisten wurden natürlich vorkommende Rezeptorantagonisten wie Koffein und Theophyllin chemisch modifiziert, um zu potentiellen Adenosinrezeptorantagonisten zu gelangen. Beim A₃-Adenosinrezeptor wurde zu anderen heterocyclischen Grundstrukturen gewechselt da er relativ Xanthinempfindlich ist. Dabei stellten sich folgende fünf Systeme als besonders affin heraus:

- i. 1,4-Dihydropyridine und Pyridin-Derivate,
- ii. Triazoloquinazoline-Derivate,
- iii. Isochinoline und Chinazolin-Derivate,
- iv. Diverse heterocyclische Strukturen wie Triazolnaphthyridin-, Thiazolopyrimidin- und Pyrazolotriazolopyrimidin-Derivate und
- v. Flavonoide.^[4,6]

Für die Entwicklung von neuen Antagonisten untersuchten Colotta et al. am A₃-Adenosinrezeptor Modellsubstanzen mit einer 2-Arylpyrazolo[3,4-*c*]chinolin-Grundstruktur. Der Vorteil dieser Substanzen ist, dass sie eine hohe Selektivität an A₃AR, aber keine Affinität an A₁- und A₂-Adenosinrezeptoren zeigen.^[20] Hinsichtlich der Affinität zum A₃-Rezeptor wurde nachgewiesen, dass eine Carbonylfunktion in Position 4 sowie die Substitution an Position 2 mit einem Phenylring, welcher in para-Stellung mit ‚kleinen‘, sterisch nicht behindernden Gruppen versehen ist, offenbar eine große Rolle spielt (Abb. 6).^[21,22]

Weiters wurde festgestellt, dass die Affinität am A₃AR durch elektronenliefernde Gruppen wie z.B. Methyl- und Methoxygruppen sowie Elektronen-ziehende Substituenten wie z.B. Halogenide in para-Stellung am 2- Phenylring erhöht wird.^[23] Zum vollständigen Aktivitätsverlust hingegen kann es durch eine Substitution mit einem Chlor-Atom in meta-Stellung oder durch eine Vergrößerung des Restes am Phenylring kommen.^[13]

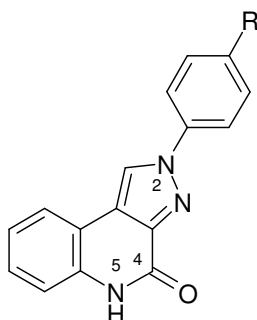


Abb. 6: 2-Arylpyrazolo[3,4-*c*]chinoline^[21]

Als ebenfalls potente und selektive A₃ Antagonisten erwiesen sich Pyrido[2,3-*e*]-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-one, die eine Substitution in Position 4 durch eine Amino-Gruppe oder eine Oxo-Gruppe vorweisen (Abb. 7). Auch bei dieser Grundstruktur führte ein para-Methoxy-substituierter Phenylring in 2 Position zu einem die A₃-Affinität erhöhenden Effekt.^[20]

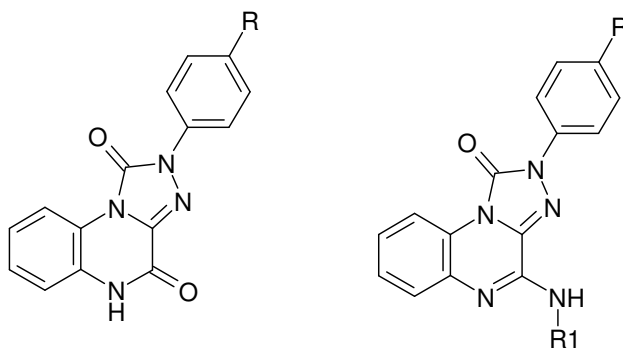


Abb. 7: 4-Oxo- und 4-Amino-substituierte 2-Arylpyrido[2,3-*e*]-1,2,4-triazolo[4,3-*a*] pyrazin-1-one^[15]

Bei 2-Arylpyrazolo-triazolo-pyrimidin Derivaten wurde ebenfalls selektiver A₃-Antagonismus nachgewiesen. Bei allen diesen Verbindungen zeigen sich deutlich Gemeinsamkeiten, nämlich das Vorliegen eines planaren, trizyklischen Ringsystems und eines aromatischen bzw. ‚pseudoaromatischen‘ Charakters auf Grund der delokalisierten Elektronen.^[19]

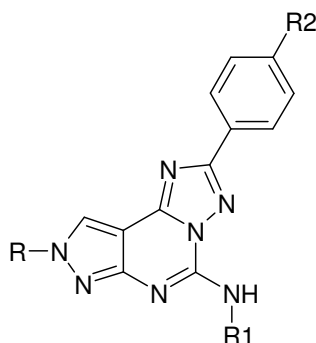


Abb. 8: 2-Arylpyrazolo-triazolo-pyrimidine.^[19]

1.5. Problemstellung

Im Rahmen dieser Diplomarbeit sollten – inspiriert durch die in Literatur^[21] vorgestellten Verbindungen - neue Strukturen mit potentieller antagonistischer Wirkung am A₃AR-Adenosinrezeptor synthetisiert werden, denen ein 6-Phenyl-5,6-dihydro-dipyrazolo[3,4-*b*:3',4'-*d*]pyridin-3(1*H*)-ol-Gerüst zugrunde liegt. Die anvisierten Verbindungen zeigen strukturelle Ähnlichkeit zu den in Abb. 5 dargestellten 2-Arylpyrazolo[3,4-*c*]chinolinen. Hier liegt nämlich anstelle des am Pyridin annelierten Benzolringes eine 1-Phenyl-1*H*-pyrazolo-[3,4-*b*] Teilstruktur vor.

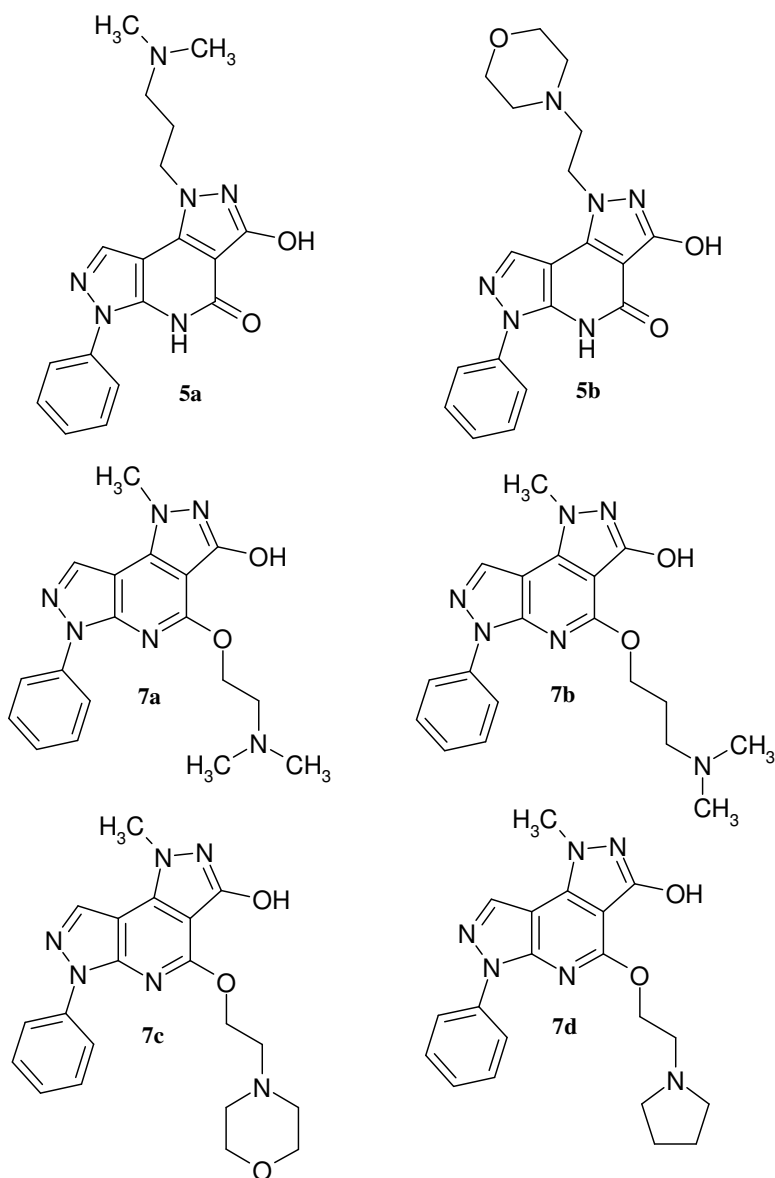
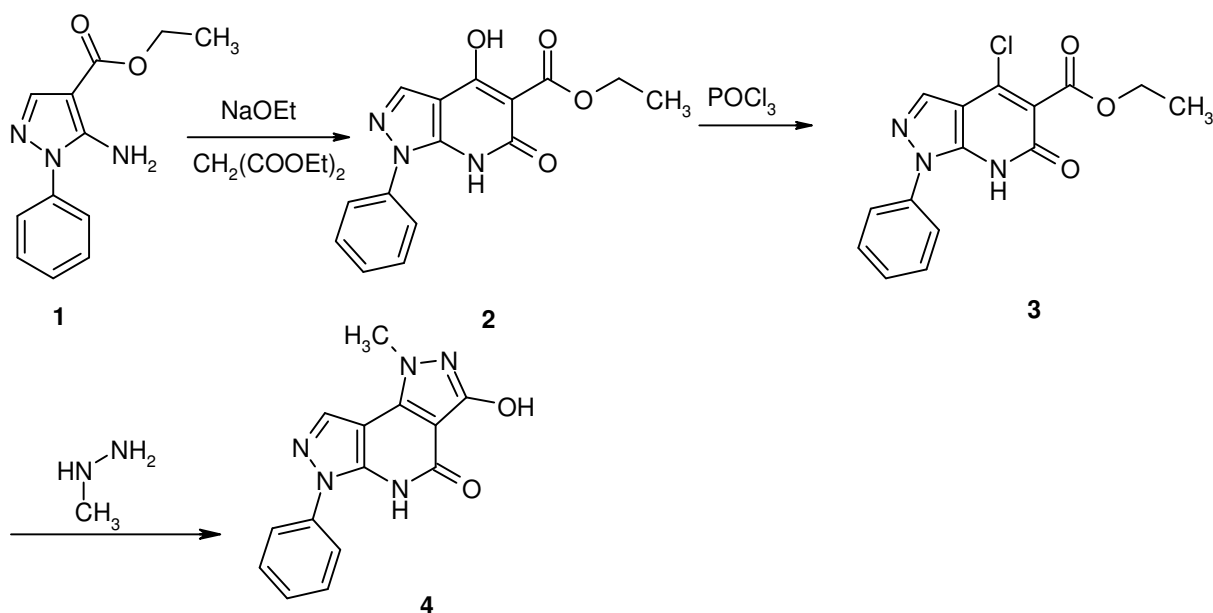


Abb. 10: Zielstrukturen

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

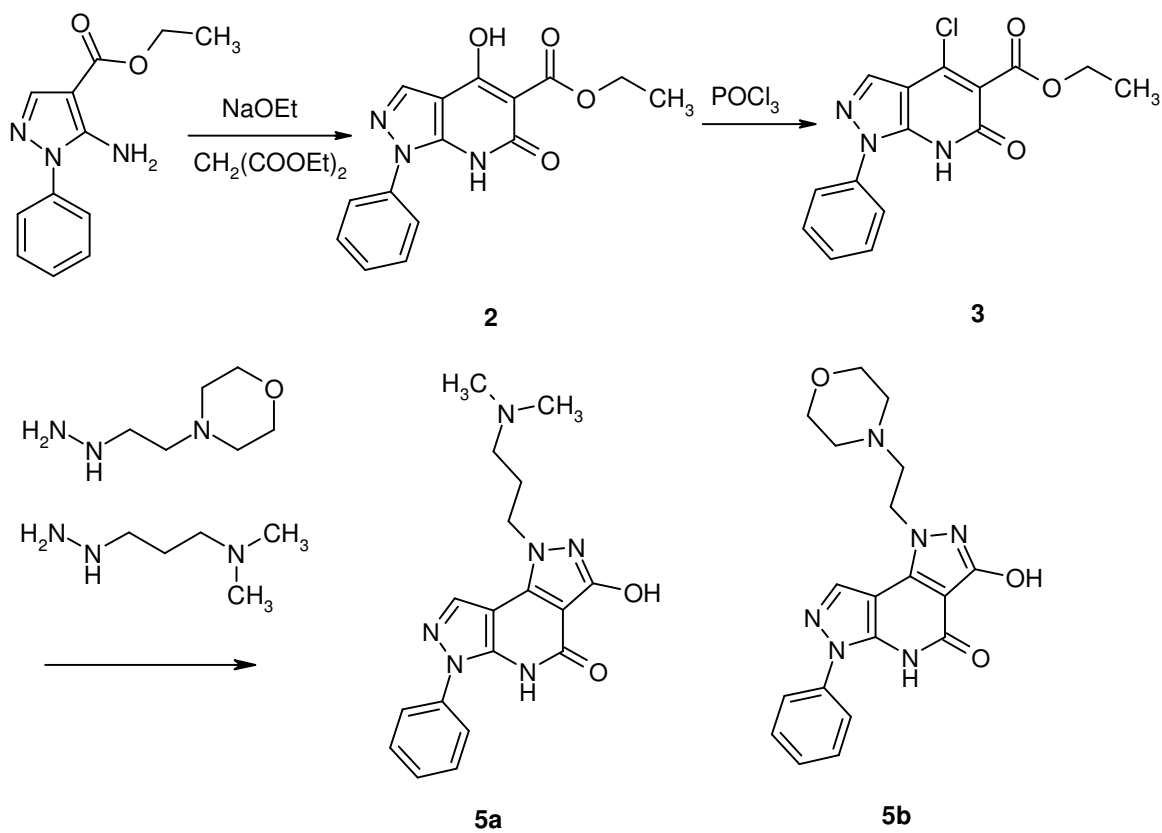
2.1 Syntheseweg

In Schema 1 ist der Syntheseweg zur Herstellung der trizyklischen Schlüsselverbindungen **3** und **4** abgebildet. Als Ausgangsverbindung fungierte dabei der 5-Aminopyrazol-4-carbonsäureester **1**, welcher durch Kondensation mit Malonester in den Bicyclus **2** übergeführt wurde. Austausch der 4-OH Funktion durch Chlor lieferte den Chloresther **3**, welcher durch Pyrazolringschluss mit Methylhydrazin schließlich Tricyclus **4** ergab.

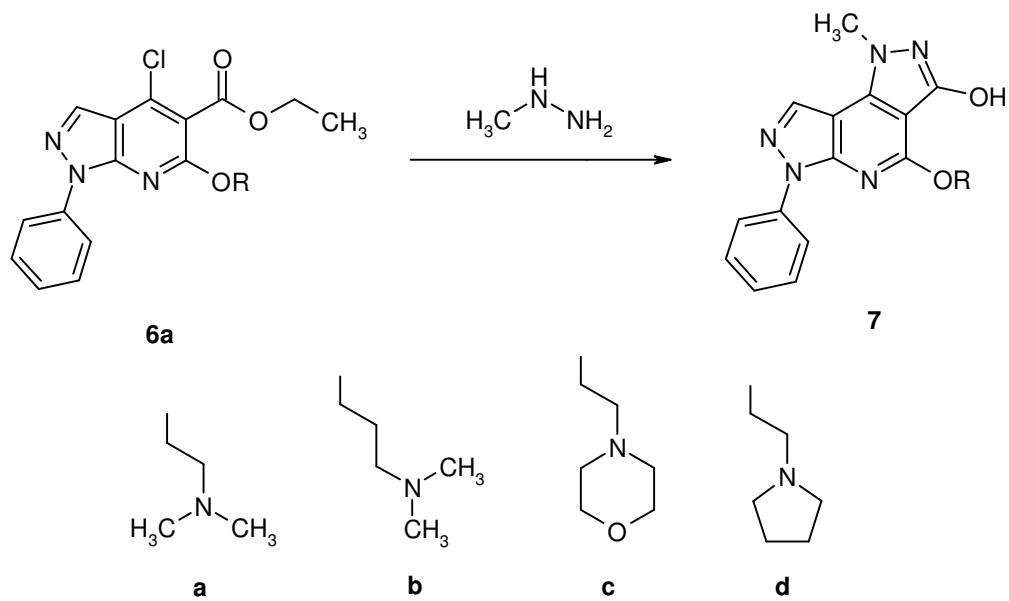


Schema 1

In Schema 2 ist die Synthese der Zielprodukte vom Typ **5** abgebildet – hier erfolgt die Reaktion von **3** mit den entsprechend substituierten Alkylhydrazinen. In Schema 3 wird die Herstellung der Verbindungen **7a–d** durch Umsetzung von Verbindungen des Typs **6** mit den Hydrochloriden der entsprechenden Alkylamine dargestellt.



Schema 2

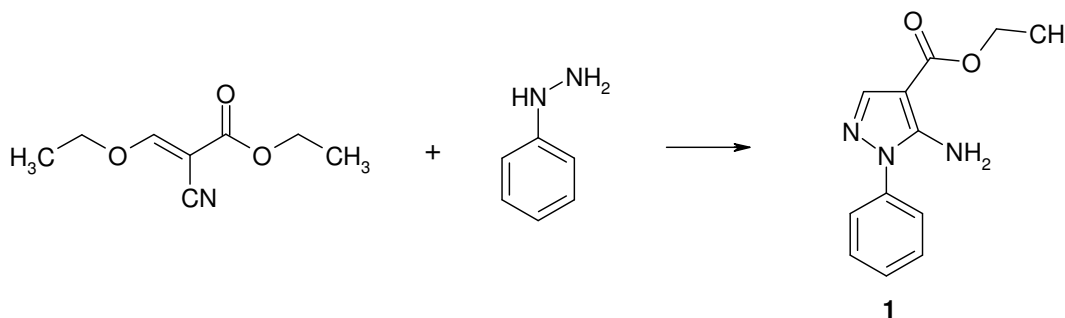


Schema 3

2.2 Synthese von 3-Hydroxy-1-methyl-6-phenyl-5,6-dihydropyrazolo[3,4-*b*]pyridin-4-(1*H*)-on (4)

2.2.1. 5-Amino-1-phenylpyrazol-4-carbonsäureethylester (1)

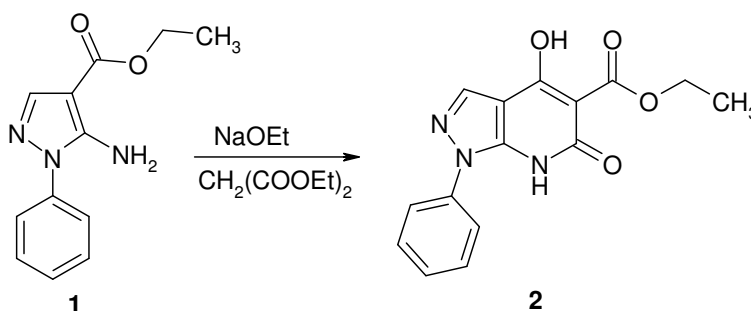
Laut Literatur werden Ethoxymethylencyanessigsäureethylester und Phenylhydrazin umgesetzt.^[25] Dabei wird der Pyrazolring unter Bildung von Verbindung **1** aufgebaut (Schema 4). Das erhaltene ortho-difunktionale Pyrazol-Derivat **1** fungiert in weiterer Folge als Precursor für die Synthese des bizyklischen Pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-Ringsystems.



Schema 4

2.2.2. 4-Hydroxy-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (2)

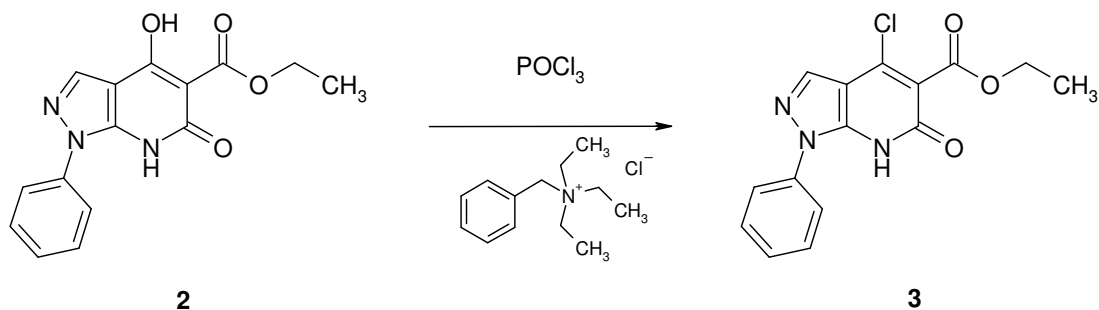
Ausgehend von 5-Aminopyrazolcarbonsäureethylester **1** und Malonsäurediethylester wird in Gegenwart von Natriumethanolat im stark basischen Milieu das bizyklische Pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-Ringsystem **2** aufgebaut (Schema 5). Das gewünschte Produkt **2** wird durch Ansäuern mit verdünnter Salzsäure ausgefällt und nach der Reinigung mittels Umkristallisation für den nächsten Syntheseschritt verwendet.^[29]



Schema 5

2.2.3. 4-Chlor-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (3)

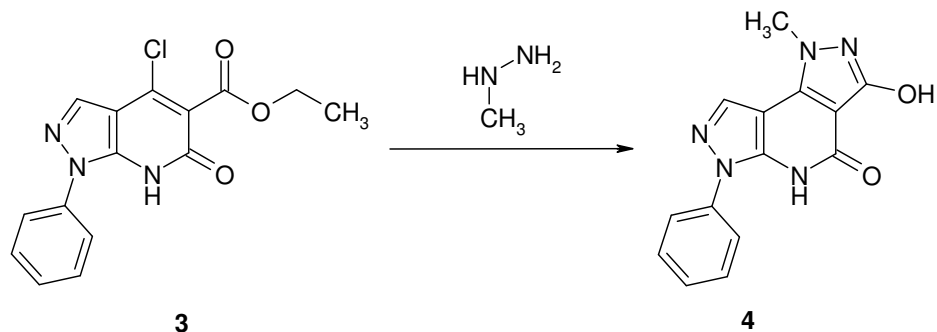
Die selektive Chlorierung des *o*-Hydroxyethylesters **2** in Position 4 erfolgt durch Reaktion mit überschüssigem POCl₃ (Schema 6). Zugewetztes Benzyltriethylammoniumchlorid dient als Lösungsmittelvermittler und Phasentransferkatalysator. Das gewonnene Syntheseprodukt **3** konnte ohne weitere Aufreinigung für die nächsten Syntheseschritte verwendet werden.



Schema 6

2.2.4. 3-Hydroxy-1-methyl-6-phenyl-5,6-dihydropyrazolo[3,4-*b*]pyridin-4(1H)-on (4)

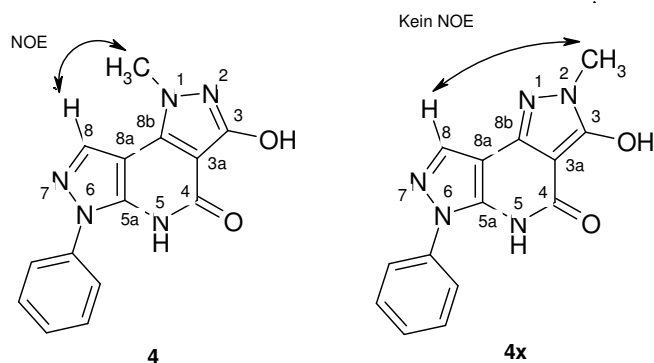
Die Verbindung **3** wird in EtOH gelöst und mit Methylhydrazin versetzt. Dabei kommt es beim Erhitzen auf Rückflusstemperatur zum Pyrazolringschluss und der Tricyclus **4** – die ‚Modellverbindung‘ für Verbindungen des Typs **5** bzw. das Edukt für die Synthese der Zielverbindungen vom Typ **7** – fällt als Niederschlag aus (Schema 7).



Schema 7

Bei dieser Synthese wird selektiv nur die Verbindung **4** erhalten (Schema 7a). Prinzipiell könnte hier auch noch das Strukturisomer **4x** entstehen (Schema 7a), dessen Bildung wurde jedoch nicht beobachtet. Die Struktur von Verbindung **4** (und damit die Position der *N*-Methylgruppe) wurde eindeutig mit Hilfe eines NOE-Differenz Experiments (bzw. NOESY Spektrums) nachgewiesen. Das Auftreten eines kräftigen NOEs zwischen H-8 und den Protonen der *N*-Methylgruppe (Schema 7a links) weist auf die räumliche Nähe der involvierten Protonen und damit auf Struktur **4** hin. Wegen der zu großen räumlichen Distanz

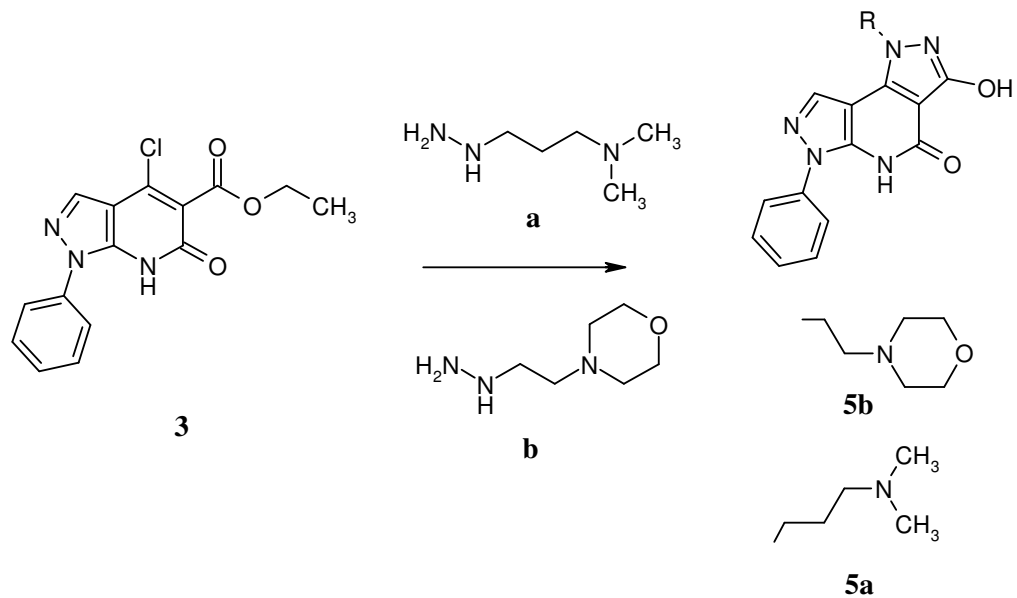
zwischen den entsprechenden Protonen H-8 und NCH₃ ist ein solcher NOE beim Strukturisomer **4x** nicht möglich (Schema 7a, rechts), wodurch das Vorliegen von **4x** ausgeschlossen werden kann.



Schema 7a

2.3. Synthese der tricyclischen Zielverbindungen **5a** und **5b**

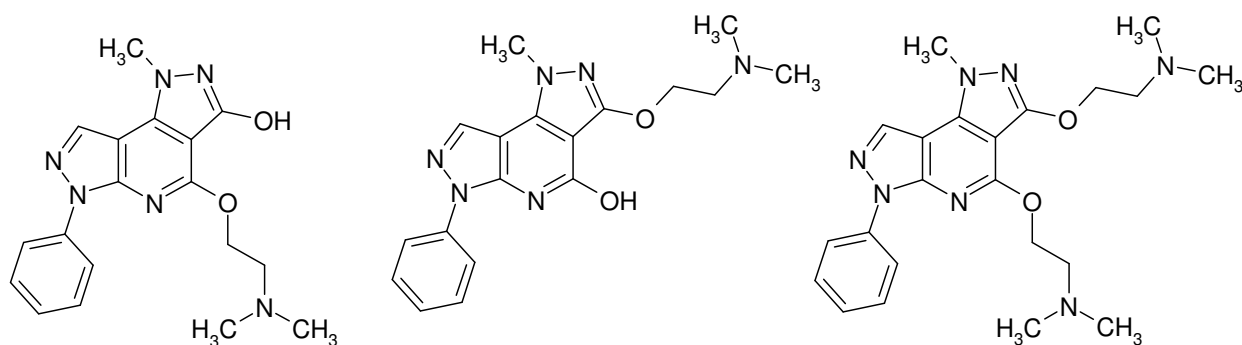
Die *N*-alkylierten Zielverbindungen **5a** und **5b** wurden analog zur Modellstruktur **4** aus 4-Chlor-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester **3** und den entsprechenden Alkylhydrazinen **a** und **b** hergestellt.



Schema 8

2.4. Synthese der tricyclischen Zielverbindungen 7a–d via Zwischenstufen 6a–d

Die Herstellung der intermediären Verbindungen **6a–d** durch *O*-Alkylierung in Position 6 von 4-Chlor-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester **3** erfolgt unter Intergasbedingungen bei –10 bis –5 °C. Durch Zusatz von NaH (60%ig in Mineralöl) wird ein mesomeriestabilisiertes Anion gebildet, welches mit den Chloralkanen **a–d** alkyliert wird. Zum Schluss wird die Reaktion durch Wasserzugabe beendet, aufgearbeitet und die Produkte säulenchromatographisch gereinigt. Dieser Zwischenschritt ist notwendig, weil bei der Alkylierung von Verbindung **4** prinzipiell drei mögliche Produkte entstehen können, von denen zwei als Verunreinigung abgetrennt werden müssten. (Schema 9).



Schema 9

Um diese möglichen Trennprobleme zu umgehen wird zuerst am Chloresther **3** die Position 6 mit den gewünschten Seitenketten versehen (**6a–d**) und danach erst der Ringschluss mit Methylhydrazin durchgeführt.

3. EXPERIMENTELLER TEIL

3.1. Gerätedaten

Aufnahme der Spektren:

Massenspektren:

Shimadzu QP 5000 (EI, 70eV), Direkteinlass

Finnigan LCQ Deca mit HPLC-Pumpe Shimadzu LC-10AT (Flussrate 0.05 ml/min)

Hochaufgelöste Massenspektren:

Finnigan MAT 8230 (EI, 70eV)

^1H -NMR und ^{13}C -NMR Spektren:

Varian UnityPlus 300 (299.95 MHz für ^1H , 75.43 MHz für ^{13}C), bei 28 °C. Bruker Avance 500 (500.13 MHz für ^1H , 125.77 MHz für ^{13}C), bei 28 °C. Die Lösungsmittelsignale wurden als interner Standard verwendet, der mit δ 7.26 ppm (^1H , CDCl_3) bzw. δ 2.49 ppm (^1H , $\text{DMSO-}d_6$) und δ 77.0 ppm (^{13}C , CDCl_3) bzw. δ 39.5 ppm (^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$) auf TMS bezogen wurde. Die chemische Verschiebung wird durch die δ -Werte angegeben.

^{15}N -NMR Spektren:

Bruker Avance 500 (50.69 MHz für ^{15}N), Referenz: externes Nitromethan.

Chromatographische Trennungen:

Dünnschichtchromatographie:

Merck DC-Metallfolien, Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm

Säulenchromatographie:

Merck Kieselgel 60 F₂₅₄

Sonstiges:

Schmelzpunkte:

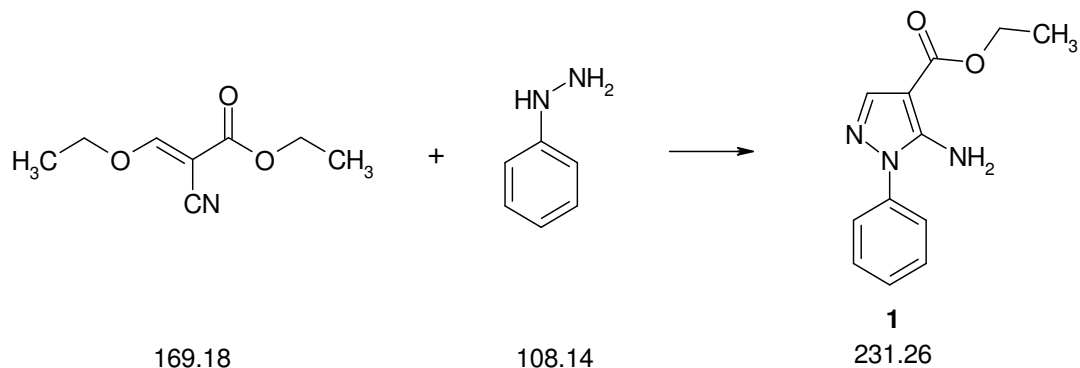
Reichert-Kofler Heiztischmikroskop (unkorrigiert)

CHN-Analysen:

Mikroanalytisches Laboratorium, Universität Wien

Es fand keine Optimierung der Ausbeuten der durchgeführten Synthesen statt.

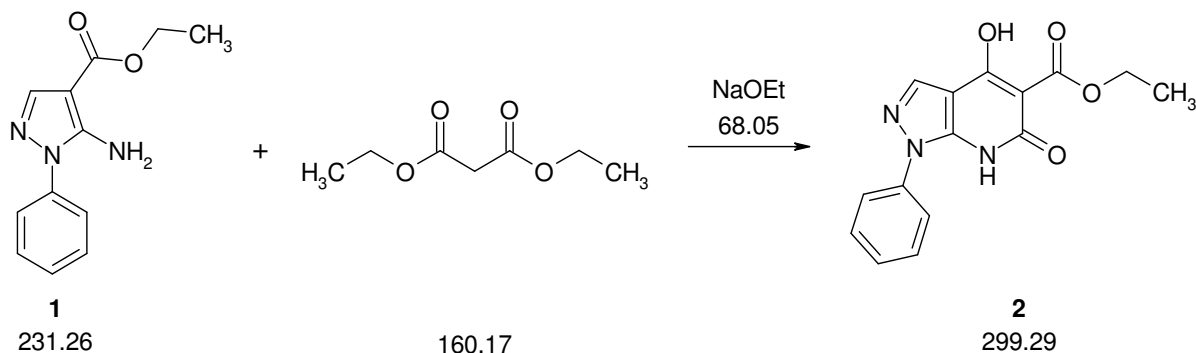
3.2. Synthese von 5-Amino-1-phenylpyrazol-3-carbonsäureethylester (1)



80 g (568 mmol) Ethoxymethylcyanessigsäureethylester werden in einem 2l Rundkolben in 400 ml EtOH gelöst. Anschließend werden 61.44 g (568 mmol, 56.4 ml) Phenylhydrazin hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 12 h zum Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der verbleibende feste Rückstand wird aus Diethylether Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 77.30 g (60 %) farblose Kristalle (61 % der Literaturausbeute), Fp 99 °C (Lit. ^[26] 98–100 °C).

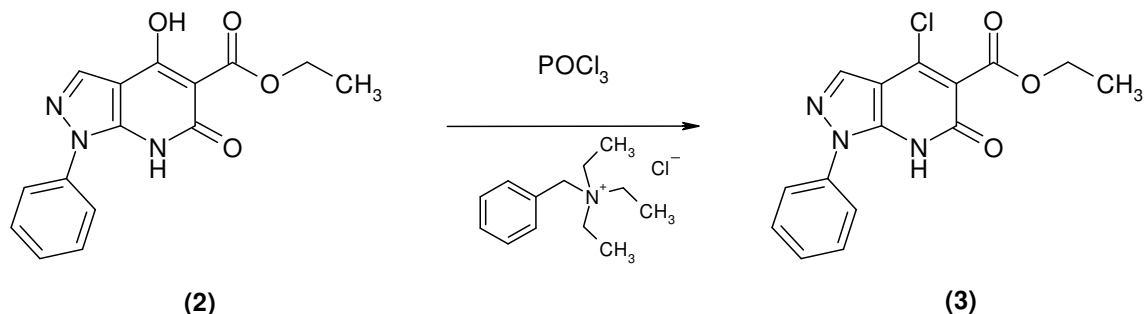
3.3. Synthese von 4-Hydroxy-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**2**)



46.97 g (2.03 mol) metallisches Natrium werden unter Feuchtigkeitsausschluss (Trockenrohr), Rühren, und leichtem Erwärmen in 725 ml absolutem EtOH gelöst. Danach werden 124 g (0.54 mol) 5-Amino-1-phenylpyrazol-4-carbonsäureethylester (**1**) zum entstandenen Natriumethanolat gegeben und das Reaktionsgemisch wird 30 min lang gerührt. Danach wird über einen Zeitraum von 30 min eine Lösung von 290 ml (1.89 mol) Malonsäurediethylester in 270 ml absolutem EtOH langsam zugetropft. Daraufhin wird das Reaktionsgemisch auf Rückflusstemperatur erhitzt und 72 h lang gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 950 ml H₂O verdünnt und durch tropfenweise Zugabe von 6N HCl auf einen pH-Wert von ~2 angesäuert. Das ausgefallene Produkt **2** wird abgesaugt, gründlich mit H₂O gewaschen und aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 73.30 g (46 %) hellgelbe Kristalle, Fp 137–138 °C (Lit. ^[26] 137–138 °C).

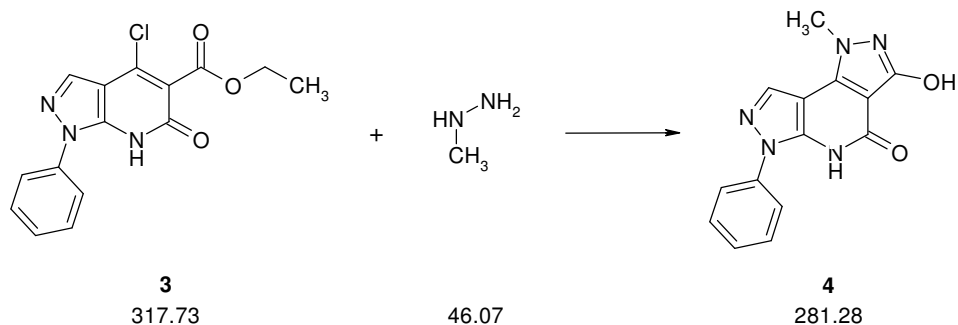
3.4. Synthese von 4-Chlor-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (3)



In einem Rundkolben werden 12.63 g (42.2 mmol) 4-Hydroxy-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**2**) in 165 ml Acetonitril gelöst. Daraufhin werden zunächst 40.40 g (169 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid und im Anschluss 35.2 ml (380 mmol) POCl₃ zugegeben. Unter Feuchtigkeitsausschluss (Trockenrohr) wird das Reaktionsgemisch 0.5 h lang auf 40 °C erwärmt und danach 2.5 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf 300 ml Eiswasser gegossen (VORSICHT: exotherme Reaktion!) und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit H₂O gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 9.16 g (68 %) hellbeige Kristalle, Fp 147 °C (Lit. ^[26] 148 °C).

3.5. Synthese von 3-Hydroxy-1-methyl-6-phenyl-5,6-dihydropyrazolo[3,4-*b*]pyridin-4(1*H*)-on (4)



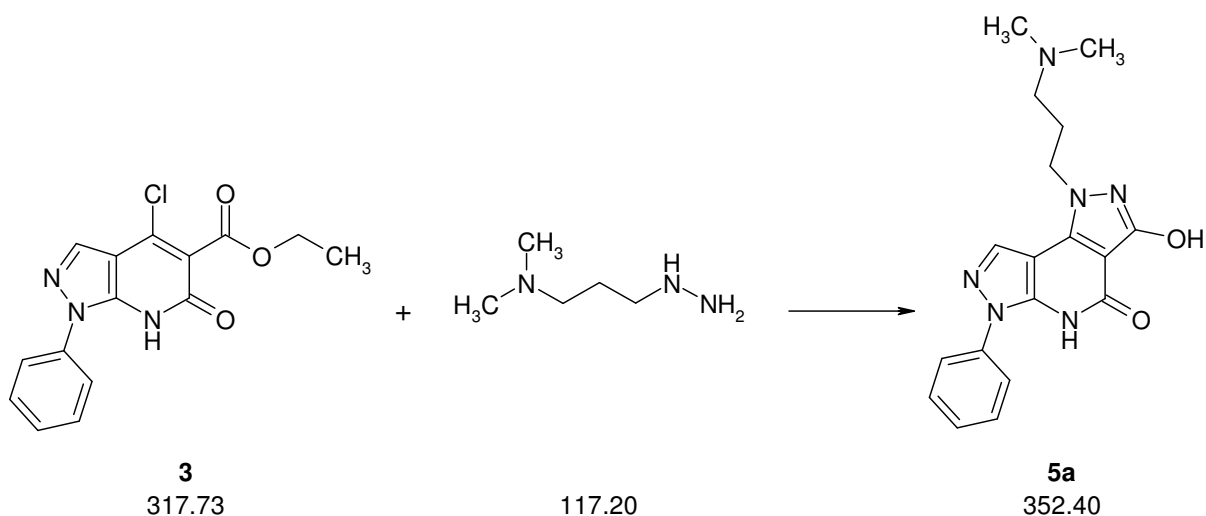
953 mg (3 mmol) 4-Chlor-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**3**) werden in einem Rundkolben in 30ml EtOH gelöst und mit 140 mg (3 mmol) Methylhydrazin versetzt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird 12 h lang zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 400 mg (47 %) farblose Kristalle, Fp > 325 °C. (Lit. ^[26] > 325 °C).

3.6. Synthese der tricyclischen Zielstrukturen 5a und 5b *via* Umsetzung von 3 mit Alkylhydrazinen – Allgemeine Arbeitsvorschrift

In einem Rundkolben werden 318 mg (1 mmol) 4-Chlor-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**3**) in 20 ml EtOH gelöst und mit 3 mmol Alkylhydrazin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Rückflusstemperatur 12 h gekocht. Nach dem Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der gebildete Niederschlag abgesaugt, aus Ethylacetat umkristallisiert und im Exsikkator getrocknet.

3.6.1. Synthese von 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-hydroxy-6-phenyl-5,6-dihydrodipyrazolo[3,4-*b*:3',4'-*d'*]pyridine-4-(1*H*)on (**5a**)



Die Verbindung **5a** wird wie oben beschrieben aus 318 mg (1 mmol) 4-Chlor-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**3**) und 352 mg (3 mmol) 3-Hydrazin-*N,N*-dimethylpropan-1-amin hergestellt.

Ausbeute: 22 mg (6 %) farblose Kristalle, Fp 165–167 °C.

¹**H**-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 10.85 (breit, 1H, NH), 10.85 (breit, 1H, OH), 8.47 (s, 1H, H-8), 7.72 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.54 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.43 (m, 1H, Ph H-4), 4.35 (t, 2H, CH₂-1, 6.5 Hz), 3.13 (m, 2H, CH₂-3), 2.71 (s, 6H, CH₃), 2.23 (m, 2H, CH₂-2).

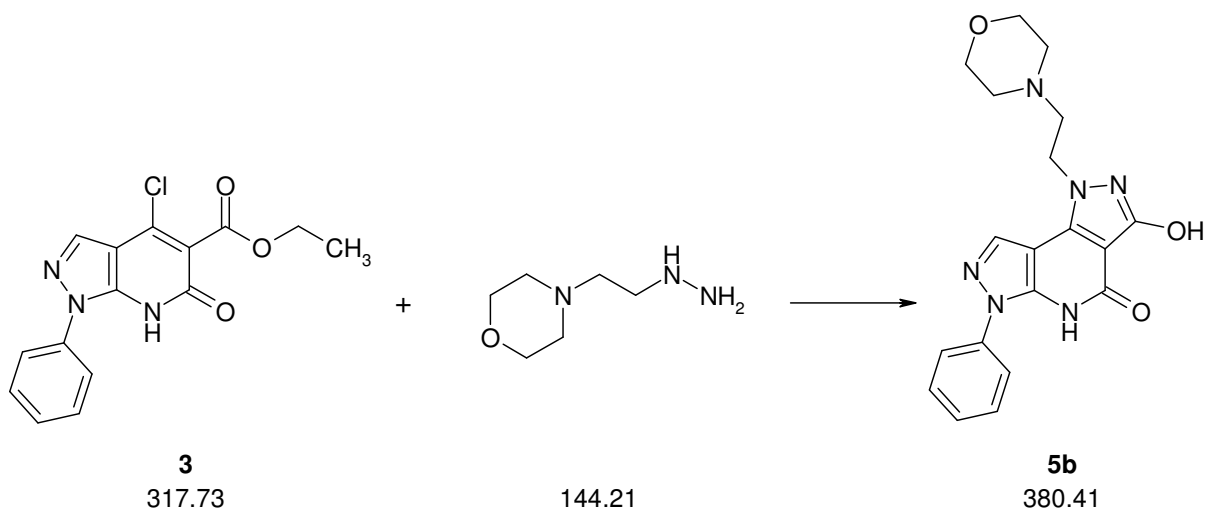
^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 158.37 (C-4, nicht eindeutig zuordenbar), 158.25 (C-3, nicht eindeutig zuordenbar), 142.8 (breit, C-5a), 138.5 (C-8b), 137.8 (Ph C-1), 133.0 (C-8), 129.3 (Ph C-3,5), 127.7 (Ph C-4), 123.7 (Ph C-2,6), 95.3 (C-8a), 94.0 (C-3a), 54.0 (CH_2 -3), 27.0 (CH_2 -1), 42.0 (N- CH_3), 24.2 (CH_2 -2).

^{15}N -NMR (40 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) -340.9 (N- CH_3), -211.9 (N-1), -187.7 (N-6), -116.2 (N-2), -83.2 (N-7), N-5 nicht gefunden.

MS m/z (%): (Tafel 5a.5) 353 ($\text{M}^+ + 1$, 100), 308 (33), 280 (19), 214 (11).

HRMS: Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$: 352.164774. Gefunden: 353.1719

3.6.2. Synthese von 3-Hydroxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-6-phenyl-5,6-dihydrodipyrzolo[3,4-*b*:3,4-*d'*]pyridine-4(1*H*)-on (**5b**)



Die Verbindung **5b** wird wie oben beschrieben aus 318 mg (1 mmol) 4-Chlor-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**3**) und 433 mg (3 mmol) 4-(2-Hydrazinoethyl)morpholin hergestellt.

Ausbeute: 119 mg (31 %) farblose Kristalle, Fp 240–241 °C.

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 11.15 (breit, 1H, NH), 11.15 (breit, 1H, OH), 8.32 (s, 1H, H-8), 7.73 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.54 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.42 (m, 1H, Ph H-4), 4.32 (t, 2H, CH_2 -1, 6.4 Hz), 3.46, (m, 4H, morph H-3,5), 2.75 (t, 2H, CH_2 -2, 6.4 Hz), 2.42 (m, 4H, morph H-2,6);

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 158.26 (C-3, nicht eindeutig zuordenbar), 158.21 (C-5, nicht eindeutig zuordenbar), 142.8 (C-5a), 138.7 (C-8b), 137.9 (Ph C-1), 132.9 (C-8), 129.3 (Ph C-3,5), 127.6 (Ph C-4), 123.6 (Ph C-2,6), 95.5 (C-8a), 93.9 (C-3a), 66.1 (morph C-3,5), 57.0 (CH₂-2), 53.3 (morph C-2,6), 47.6 (CH₂-1);

¹⁵N-NMR (40 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) –340.6 (morph N-1), –211.9 (N-1), –188.0 (N-6), –115.8 (N-2), –83.5 (N-7), N-5 nicht gefunden.

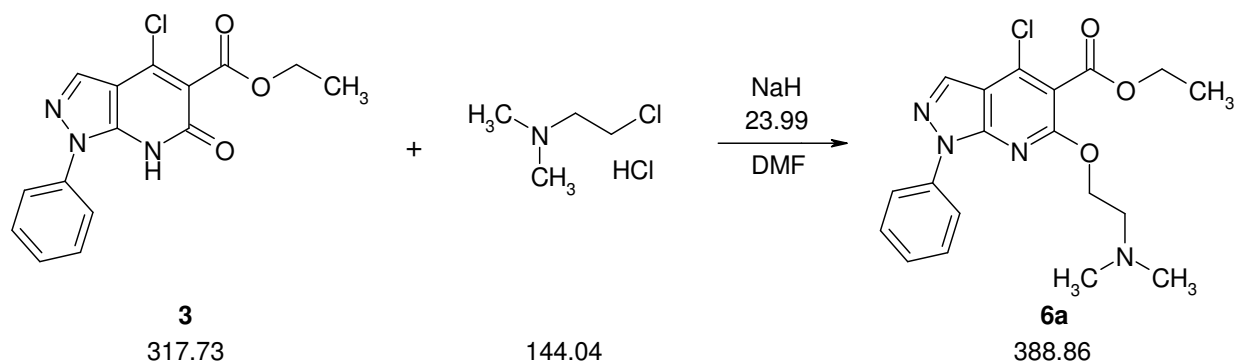
MS m/z (%): (Tafel 5b.5) 379.20 (M⁺+1, 100), 308.40 (32), 282,33 (7), 280.33 (3), 181.27 (1).

HRMS: Berechnet für C₁₉H₂₀N₆O₃: 380.159689. Gefunden: 381.1663.

3.7. O-Alkylierung von 4-Chlor-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (3) – Allgemeine Arbeitsvorschrift

Unter Inertgasbedingungen werden bei einer Temperatur von –5 °C bis –10 °C (externe Kühlung mittels Eis-Kochsalz-Bad) 120 mg (2.4 mmol) NaH in 15 ml trockenem DMF suspendiert. Danach werden bei dieser Temperatur 261 mg (0.82 mmol) 4-Chlor-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester (**3**) – aufgenommen in 10 ml trockenem DMF – zugetropft. Die Reaktionslösung wird 30 min lang gerührt. In weiterer Folge werden 2.14 mmol Alkylierungsreagenz hinzugegeben. Das entstandene Reaktionsgemisch wird 4 h lang auf 70 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 100 ml H₂O beendet. Die wässrige Reaktionslösung wird 3 × mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen (1 × 50 ml), über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird unter verminderten Druck eingedampft und säulenchromatographisch aufgereinigt.

3.7.1. Synthese von 4-Chlor-6-[2-(dimethylamino)ethoxy]-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäure-ethylester (**6a**)



Die Verbindung **6a** wird wie oben beschrieben aus 261 mg (0.82 mmol) der Ausgangsverbindung **3** und 308 mg (2.14 mmol) 2-Chlor-*N,N*-dimethylethylamin·HCl hergestellt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel) aufgereinigt. Laufmittel: EA/MeOH (10:1).

Ausbeute: 60 mg (19 %) gelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.12 (m, 2H, Ph H-2,6), 8.06 (s, 1H, H-3), 7.42 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.24 (m, 1H, Ph H-4), 4.53 (t, 2H, CH₂-1, 6.0 Hz), 4.41 (q, 2H, OCH₂, 7.1 Hz), 2.73 (t, 2H, CH₂-2, 6.0 Hz), 2.29 (s, 6H, N-CH₃), 1.37 (t, 3H, CH₃, 7.1 Hz).

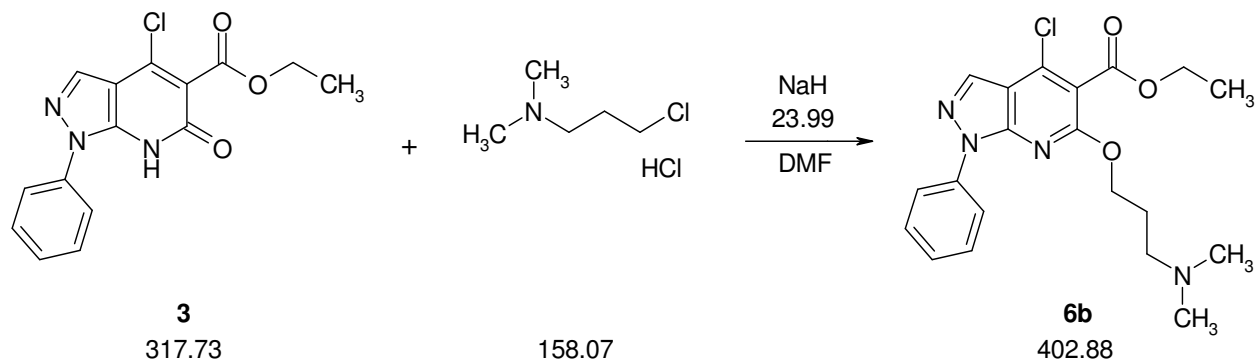
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 164.0 (C=O), 160.3 (C-6), 147.4 (C-7a), 138.3 (Ph C-1), 136.3 (C-4), 133.0 (C-3), 128.8 (Ph C-3,5), 126.1 (Ph C-4), 120.5 (Ph C-2,6), 113.7 (C-5), 111.4 (C-3a), 66.1 (CH₂-1), 61.9 (OCH₂), 57.2 (CH₂-2), 45.8 (N-CH₃), 14.0 (CH₃).

¹⁵N-NMR (40 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -358.7 (N-CH₃), -183.5 (N-1), -162.7 (N-7), -71.6 (N-2, ²*J*(N-2, H-3) = 13.1 Hz).

MS *m/z* (%): (Tafel 6a.5) 389.20 (M⁺+1, 100), 344.33 (20), 326.20 (47), 316.33 (19), 272.40 (6), 184.33 (8)

HRMS: Berechnet für C₁₉H₂₁ClN₄O₃: 388.130218. Gefunden: 389.1375

3.7.2. Synthese von 4-Chlor-6-[2-(dimethylamino)propoxy]-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbon-säureethylester (**6b**)



Die Verbindung **6b** wird wie oben beschrieben aus 261 mg (0.82 mmol) der Ausgangsverbindung **3** und 338 mg (2.14 mmol) 3-Dimethylamino-1-propylchlorid·HCl hergestellt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel) aufgereinigt. Laufmittel: EA/MeOH (10:1).

Ausbeute: 128 mg (39 %) gelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.17 (m, 2H, Ph H-2,6), 8.13 (s, 1H, H-3), 7.49 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.31 (m, 1H, Ph H-4), 4.50 (t, 2H, CH₂-1, 6.3 Hz), 4.45 (q, 2H, OCH₂, 7.1 Hz), 2.45 (t, 2H, CH₂-3, 7.4 Hz), 2.25 (s, 6H, N-CH₃), 1.99 (m, 2H, CH₂-2), 1.41 (t, 3H, CH₃, 7.1 Hz).

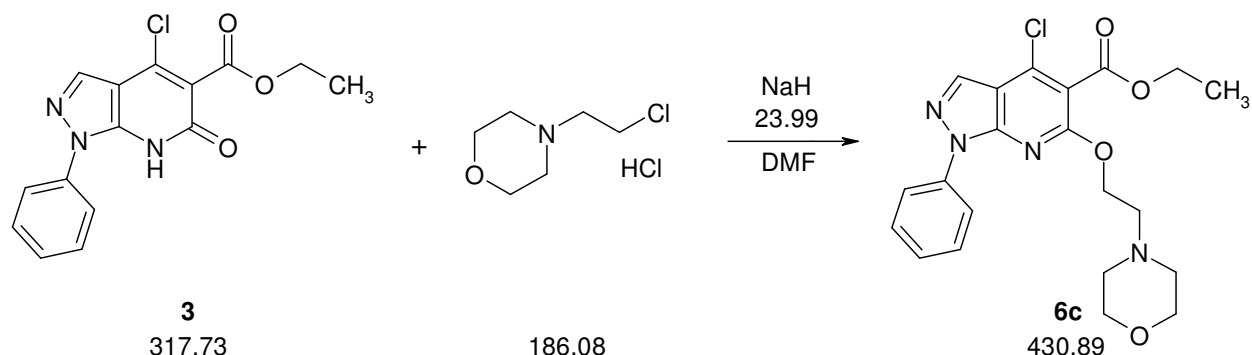
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 164.3 (C=O), 160.7 (C-6), 147.7 (C-7a), 139.9 (Ph C-1), 136.5 (C-4), 133.2 (C-3), 129.0 (Ph C-3,5), 126.3 (Ph C-4), 120.9 (Ph C-2,6), 113.9 (C-5), 111.5 (C-3a), 66.1 (CH₂-1), 62.0 (OCH₂), 56.2 (CH₂-3), 45.4 (N-CH₃), 26.8 (CH₂-2), 14.2 (CH₃).

¹⁵N-NMR (40 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -356.2 (N-CH₃), -183.3 (N-1), -162.6 (N-7), -72.2 (N-2).

MS m/z (%): (Tafel 6b.5) 403 (M++1, 100), 358 (9), 272.33 (8), 258 (4), 194 (1).

HRMS: Berechnet für C₂₀H₂₃ClN₄O₃: 402.145868. Gefunden: 403.1531.

3.7.3. Synthese von 4-Chloro-6-[4-Morpholinyl]ethoxy]-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-ethylester (6c)



Die Verbindung **6c** wird wie oben beschrieben aus 261 mg (0.82 mmol) der Ausgangsverbindung **3** und 398 mg (2.14 mmol) *N*-(2-Chlorethyl)morpholin·HCl hergestellt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel) aufgereinigt. Laufmittel: EA/MeOH (10:1).

Ausbeute: 230 mg (31 %) gelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.14 (m, 2H, Ph H-2,6), 8.12 (s, 1H, H-3), 7.47 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.30 (m, 1H, Ph H-4), 4.59 (t, 2H, CH₂-1, 5.7 Hz), 4.43 (q, 2H, OCH₂, 7.1 Hz), 3.67 (m, 4H, morph H-2,6), 2.80 (t, 2H, CH₂-2, 5.7 Hz), 2.54 (m, 4H, morph H-3,5), 1.40 (t, 3H, CH₃, 7.1 Hz).

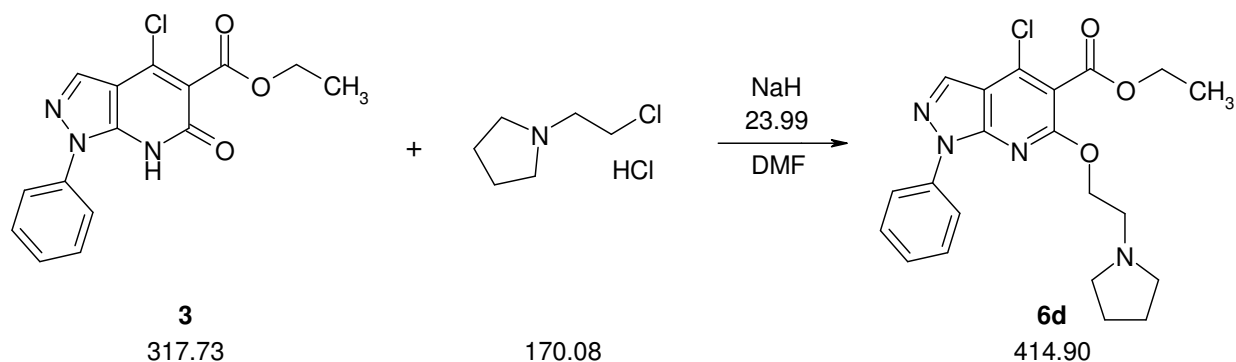
¹³C-NMR (40 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 164.1 (C=O), 160.4 (C-6), 147.5 (C-7a), 138.9 (Ph C-1), 136.5 (C-4), 133.2 (C-3), 128.9 (Ph C-3,5), 126.3 (Ph C-4), 120.9 (Ph C-2,6), 113.9 (C-5), 111.6 (C3a), 66.9 (morph C-2,6), 65.8 (CH₂-1), 62.0 (OCH₂), 56.7 (CH₂-2), 53.9 (morph C-3,5), 14.1 (CH₃).

¹⁵N-NMR (40 MHz, CDCl₃): δ -338.9 (morph N), -183.2 (N-1), -162.8 (N-7), -71.6 (N-2).

MS m/z (%): (Tafel 6c.5): 431 (M⁺+1, 100), 414 (3), 344 (11), 325 (40), 316 (8), 301 (5).

HRMS: Berechnet für C₂₁H₂₃ClN₄O₄: 430.140783. Gefunden: 430.1481.

3.7.4. Synthese von 4-Chlor-1-phenyl-6-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäure-ethylester (**6d**)



Die Verbindung **6d** wird wie oben beschrieben aus 261 mg (0.82 mmol) der Ausgangsverbindung **3** und 370 mg (2.14 mmol) *N*-(2-Chlorethyl)pyrrolidin·HCl hergestellt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel) aufgereinigt. Laufmittel: EA/MeOH (10:1).

Ausbeute: 183 mg (53 %) gelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.14 (m, 2H, Ph H-2,6), 8.08 (s, 1H, H-3), 7.44 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.26 (m, 1H, Ph H-4), 4.58 (t, 2H, CH₂-1, 6.0 Hz), 4.40 (q, 2H, OCH₂, 7.1 Hz), 2.90 (t, 2H, CH₂-2, 6.0 Hz), 2.60 (m, 4H, pyr H-2,5), 1.75 (m, 4H, pyr H-3,4), 1.37 (t, 3H, CH₃, 7.1 Hz);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 164.1 (C=O), 160.3 (C-6), 147.4 (C-7a), 138.8 (Ph C-1), 136.4 (C-4), 133.1 (C-3), 128.8 (Ph C-3,5), 126.1 (Ph C-4), 120.7 (Ph C-2,6), 113.8 (C-5), 111.5 (C-3a), 67.1 (CH₂-1), 61.9 (OCH₂), 54.6 (pyr C-2,5), 53.9 (CH₂-2), 23.4 (pyr C-3,4), 14.0 CH₃);

¹⁵N-NMR (40 MHz, CDCl₃): δ (ppm) –329.5 (pyr N), –183.4 (N-1), –162.6 (N-7), –71.8 (N-2);

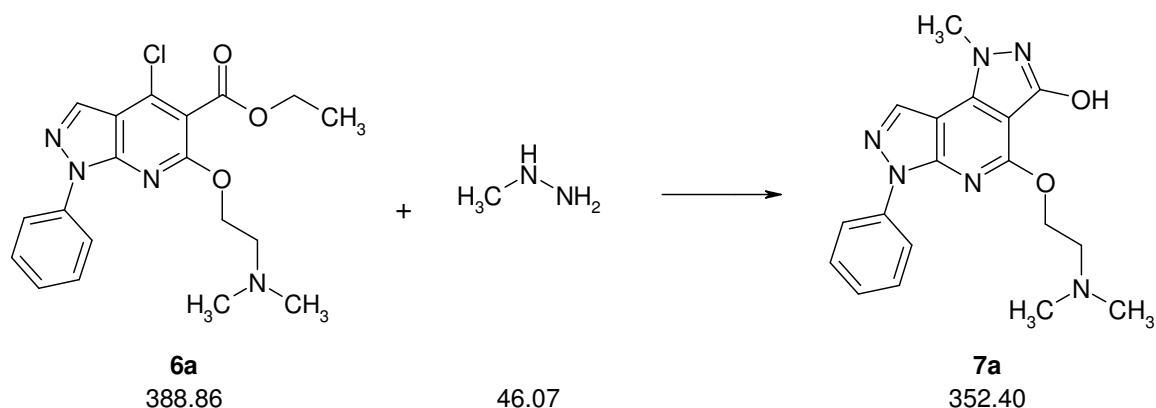
MS m/z (%): (Tafel 6d.5) 415 (M++1, 100), 316 (11), 282 (10), 282 (9), 228 (4).

HRMS: Berechnet für C₂₁H₂₃ClN₄O₃: 414.145868. Gefunden: 415.1540.

3.8. Synthese der Tricyclen vom Typ 7 – Allgemeine Arbeitsvorschrift

1 mmol der Ausgangsverbindung (**6a–d**) wird in einem Rundkolben in 10ml EtOH gelöst und mit 140 mg (3 mmol) Methylhydrazin versetzt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird 12 h lang zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und aus Ethylacetat–Methanol (10:1) umkristallisiert.

3.8.1. 4-[3-(dimethyl(amino)ethoxy)-1-methyl-6-phenyl-1,6-dihydrodiprazolo[3,4-*b*:3',4'-*d*]pyridin-3-ol (**7a**)



Die Verbindung **7a** wird wie oben beschrieben aus 389 mg (1 mmol) der Ausgangsverbindung **6a** und 140 mg (3 mmol) Methylhydrazin hergestellt.

Ausbeute: 103 mg (29 %) farblose Kristalle, Fp 260–262 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8.52 (s, 1H, H-8), 8.23 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.54 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.33 (m, 1H, Ph H-4), 4.57 (t, 2H, CH₂-1), 3.96 (s, 3H, N1-CH₃), 2.73 (t, 2H, CH₂-2), 2.25 (s, 6H, N-CH₃).

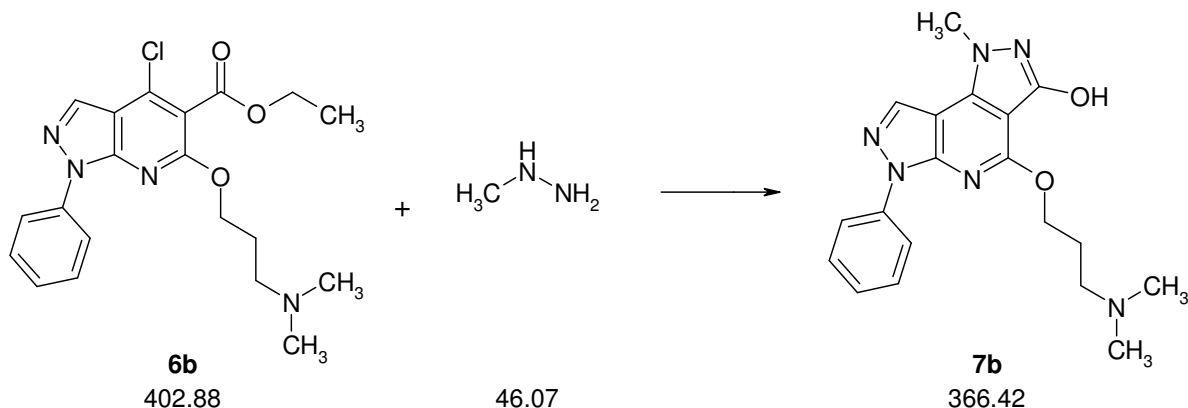
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 158.2 (C-4), 155.8 (C-3), 147.7 (C-5a), 139.6 (C-8b), 139.4 (Ph C-1), 131.9 (C-8), 129.1 (Ph C-3,5), 126.0 (Ph C-4), 120.9 (Ph C-2,6), 98.4 (C-8a), 93.1 (C-3a), 64.3 (CH₂-1), 57.1 (CH₂-2), 45.6 (N-CH₃).

¹⁵N-NMR (40 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) –359.1 (N-CH₃), –222.9 (N-1), –182.1 (N-6), –111.0 (N-2), –81.2 (N-7), N-5 nicht gefunden.

MS m/z (%): (Tafel 7a.5) 353 (M⁺+1, 100), 344. (11), 325 (5), 322 (29), 318 (15), 308 (11), 294 (6), 282 (57), 280 (15), 239 (21).

HRMS: Gefunden für C₁₉H₂₂N₆O₂: 352.164774. Gefunden: 353.1712

3.8.2. Synthese von 4-[3-(Dimethyl(amino)propoxy)-1-methyl-6-phenyl-1,6-dihydrodiprazolo[3,4-b:3',4'-d]pyridin-3-ol (7b)



Die Verbindung **7b** wird wie oben beschrieben aus 403 mg (1 mmol) der Ausgangsverbindung **6b** und 140 mg (3 mmol) Methylhydrazin hergestellt.

Ausbeute: 73 mg (20 %) farblose Kristalle, Fp 165–167 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.5–12.0 (sehr breit, 1H, OH), 8.55 (s, 1H, H-8), 8.22 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.56 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.34 (m, 1H, Ph H-4), 4.55 (t, 2H, CH₂-2, 6.2 Hz), 3.98 (s, 3H, N1-CH₃), 3.22 (m, 2H, CH₂-3), 2.75 (s, 6H, CH₃), 2.25 (m, 2H, CH₂-2);

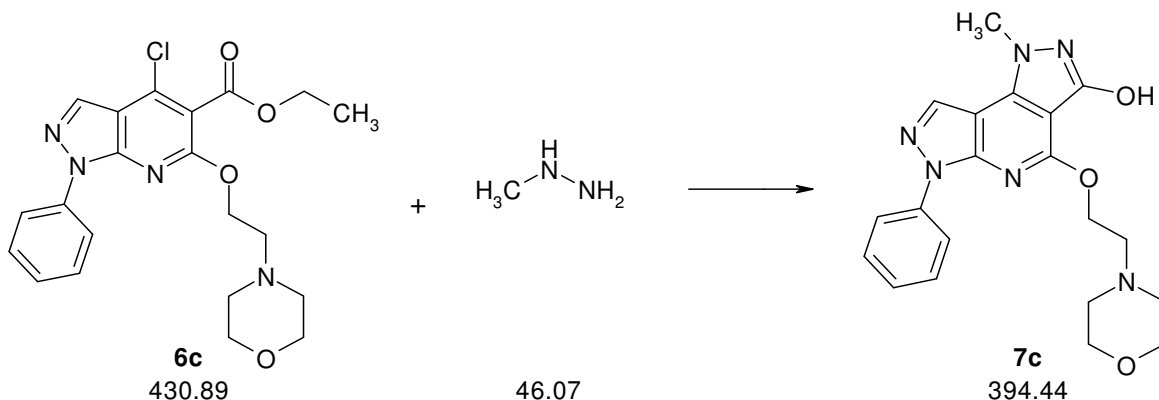
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 158.0 (C-4), 155.7 (C-3), 147.7 (C-5a), 139.6 (C-8b), 139.3 (Ph C-1), 132.0 (C-8), 129.1 (Ph C-3,5), 126.0 (Ph C-4), 121.0 (Ph C-2,6), 98.5 (C-8a), 93.1 (C-3a), 63.6 (CH₂-1), 54.3 (CH₂-3), 42.2 (N-CH₃), 36.9 (N1-CH₃), 23.4 (CH₂-2);

¹⁵N-NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) –341.3 (N-CH₃), –222.9 (N-1), –182.0 (N-6), –111.2 (N-2), –80.7 (N-7), N-5 nicht gefunden;

MS m/z (%): (Tafel 7b.5) 367 (M⁺+1, 100), 322 (6), 282.47 (5), 180 (1).

HRMS: Berechnet für C₁₉H₂₂N₆O₂: 366.180424. Gefunden: 367.1978.

3.8.3. Synthese von 1-Methyl-4-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-6-phenyl-1,6-dihydrodiprazolo[3,4-*b*:3',4'-*d*]pyridin-3-ol (**7c**)



Die Verbindung **7c** wird wie oben beschrieben aus 431 mg (1 mmol) der Ausgangsverbindung **6c** und 140 mg (3 mmol) Methylhydrazin hergestellt.

Ausbeute: 351 mg (89 %) farblose Kristalle, Fp 274–277 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 10.5–11.5 (breit, 1H, OH), 8.54 (s, 1H, H-8), 8.21 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.54 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.34 (m, 1H, Ph H-4), 4.61 (t, 2H, CH₂-1, 6.0 Hz), 3.98 (s, 3H, N1-CH₃), 3.53 (m, 4H, morph H-2,6), 2.77 (t, 2H, CH₂-2, 6.0 Hz), 2.50 (m, 4H, morph H-3,5).

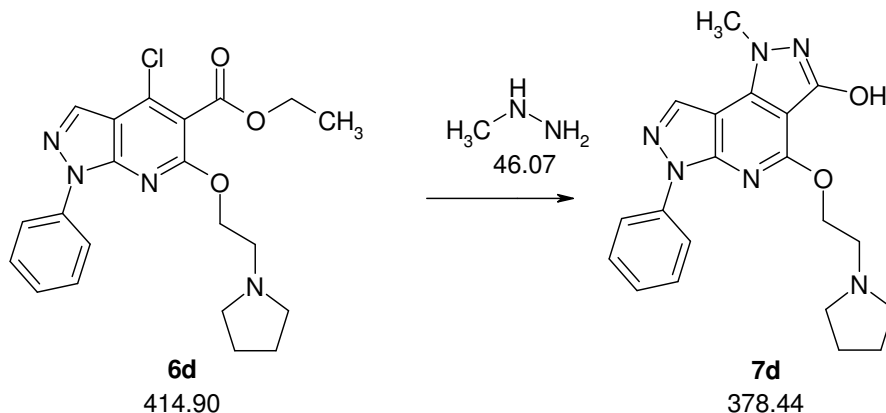
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 158.2 (C-4), 155.7 (C-3), 147.7 (C-5a), 139.6 (C-8b), 139.3 (Ph C-1), 132.0 (C-8), 129.0 (Ph C-3,5), 126.1 (Ph C-4), 121.0 (Ph C-2,6), 98.4 (C-8a), 93.0 (C-3a), 66.2 (morph C-2,6), 64.0 (CH₂-1), 55.5 (CH₂-2), 53.7 (morph C-3,5), 36.9 (N1-CH₃).

¹⁵N-NMR (40 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) –339.6 (morph N), –222.9 (N-1), –182.2 (N-6), –111.0 (N-2), –81.1 (N-7), N-5 nicht gefunden.

MS m/z (%): (Tafel 7c.5) 395 ($M^+ + 1$, 100), 389 (37), 325 (34), 308 (13), 280 (8), 227 (6)

HRMS: Berechnet für $C_{20}H_{22}N_6O_3$: 394.175339. Gefunden: 395.1822.

3.8.4. Synthese von 1-Methyl-6-phenyl-4-[2-(1-pyrrolidiny)ethoxy]-1,6-dihydrodiprazolo[3,4-*b*:3',4'-*d*]pyridin-3-ol (7d)



Die Verbindung **7d** wird wie oben beschrieben aus 415 mg (1 mmol) der Ausgangsverbindung **6d** und 140 mg (3 mmol) Methylhydrazin hergestellt.

Ausbeute: 48 mg (13 %) farblose Kristalle, Fp > 325 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9.7–12.7 (sehr breit, 1H, OH), 8.56 (s, 1H, H-8), 8.21 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.55 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.35 (m, 1H, Ph H-4), 4.84 (m, 2H, CH_2 -1), 3.98 (s, 3H, N1- CH_3), 3.65 (m, 2H, CH_2 -2), 3.37 (m, 4H, pyrrol H-2,5), 1.92 (m, 4H, pyrrol H-3,4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 157.1 (C-4), 155.4 (C-3), 147.3 (C-5a), 139.6 (C-8b), 139.2 (Ph C-1), 132.0 (C-8), 129.1 (Ph C-3,5), 126.1 (Ph C-4), 121.0 (Ph C-2,6), 98.7 (C-8a), 93.1 (C-3a), 61.9 (CH_2 -1), 53.8 (pyrrol C-2,5), 52.3 (CH_2 -2), 36.9 (N1- CH_3), 22.7 (pyrrol C-3,4).

$^{15}\text{N-NMR}$ (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) –317.6 (pyrrol N), –222.3 (N-1), –181.9 (N-6), –109.6 (N-2), –80.3 (N-7), N-5 nicht gefunden.

MS m/z (%): (Tafel 7d.5) 379 ($M^+ + 1$, 100), 308 (32), 279 (17), 214 (14).

HRMS: Berechnet für $C_{20}H_{22}N_6O_2$: 378.180424. Gefunden: 379.1875.

4. LITRATURVERZEICHNIS

1. Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen- Medikamente gezielt einsetzen von Heinz Lüllmann, Klaus Mohr, Lutz Hein, **2010**, S. 139.
2. G. Haskó, J. Linden, B. Cronstein, P. Pacher. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, 7, 759–770.
3. Notfall Medizin - © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York- Medikamentöse Therapie der akuten Dyspnoe. Patrick Meybohm, Ruwen Böhm, **2011**, 63.
4. K. A. Jacobson, Z.-G. Gao. Adenosine receptors as therapeutic targets. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, 5, 247–264
5. J. Linden. Molecular Approach To Adenosine Receptors: Receptor-Mediated Mechanisms of Tissue Protection. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, 41, 775–787.
6. P. G. Baraldi, M. A. Tabrizi, S. Gessi, P. A. Borea. Adenosine Receptor Antagonists: Translating Medicinal Chemistry and Pharmacology into Clinical Utility. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 238–263.
7. G. Schulte. Adenosin, Adenosinrezeptoren und adenosinrezeptoraktivierte Signalwege. *BIOspektrum* **2004**, 2, 159–161.
8. B. Fredholm, A. Ijzerman, K. Jacobson, K. N. Klotz, J. Linden. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and Classification of Adenosine Receptors. *Pharmacol. Rev.* **2001**, 53, 527–552.
9. A. N. Drury, A. Szent-György: The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart. *In: J Physiol (Lond)*. 68, **1929**, 213–237.
10. L. B. Cobbin, R. Einstein, M. H. Maguire: Studies on the coronary dilator actions of some adenosine analogues. *In: Br. J. Pharmacol.* 50, Nr. **1974**, 25–33.
11. D. van Calker, M. Müller, B. Hamprecht: Adenosine regulates via two different types of receptors, the accumulation of cyclic AMP in cultured brain cells. *In: J. Neurochem.* 33, Nr. 5, November **1979**, 999–1005.
12. Londos C, D. M. Cooper, J. Wolff: Subclasses of external adenosine receptors. *In: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77, Nr. 5, **1980**, 2551–4.

13. S. Gessi, E. Cattabriga, A. Avitabile. Elevated Expression of A₃ Adenosine Receptors in Human Colorectal Cancer Is Reflected in Peripheral Blood Cells. *Clin. Cancer Res.* **2004**, 10, 5895–5901.
14. Ledderose C. Expression von Adenosinrezeptoren auf humanen polymorphkernigen Leukozyten in einem in-vitro-Sepsismodell. **2007**, 17–22.
15. K. Xu, E. Bastia, M. Schwarzschild. Therapeutic potential of adenosine A_{2A} receptor antagonists in Parkinson's disease. *Pharmacol. Ther.* **2005**, 105, 267–310.
16. Z. Gao, B. S. Li, Y. J. Day, J. Linden. A₃ Adenosine Receptor Activation Triggers Phosphorylation of Protein Kinase B and Protects Rat Basophilic Leukemia 2H3 Mast Cells from Apoptosis. *Mol. Pharmacol.* **2001**, 59, 76–82.
17. S. Merighi, A. Benini, P. Mirandola, S. Gessi, K. Varani, E. Leung, S. Maclellan, P. A. Borea. Adenosine modulates vascular endothelial growth factor expression via hypoxia-inducible factor-1 in human glioblastoma cells. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, 72, 19–31.
18. T. Okamura, Y. Kurogi, K. Hashimoto, S. Sato, H. Nishikawa, K. Kiryu, Y. Nagao. Structure-activity relationships of adenosine A₃ receptor ligands: new potential therapy for the treatment of glaucoma. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3775–3779.
19. S. L. Cheong, S. Federico, G. Venkatesan, P. Paira, Y.-M. Shao, G. Spalluto, C. W. Yap, G. Pastorin. Pharmacophore elucidation for a new series of 2-aryl-pyrazolo-triazolo-pyrimidines as potent human A₃ adenosine receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 2898–2905.
20. V. Colotta, D. Catarzi, F. Varano, L. Cecchi, G. Filacchioni, C. Martini, L. Trincavelli, A. Lucacchini. Synthesis and Structure–Activity Relationships of a New Set of 2-Arylpyrazolo[3,4-*c*]quinoline Derivatives as Adenosine Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3118–3124.
21. P. G. Baraldi, M. A. Tabrizi, D. Preti, A. Bovero, F. Fruttarolo, R. Romagnoli, N. A. Zaid, A. R. Moorman, K. Varani, P. A. Borea. New 2-Arylpyrazolo[4,5-*c*]quinoline Derivatives as Potent and Selective Human A₃ Adenosine Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5001–5008.
22. V. Colotta, O. Lenzi, D. Catarzi, F. Varano, G. Filacchioni, C. Martini, L. Trincavelli, O. Ciampi, A. M. Pugliese, C. Traini, F. Pedata, E. Morizzo, S. Moro. Pyrido[2,3-*e*]pyrazin-1-one as a New Scaffold To Develop Potent and Selective Human A₃ Adenosine Receptor Antagonists. Synthesis, Pharmacological Evaluation, and Ligand–Receptor Modeling Studies. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 2407–2419.

23. J. E. Van Muijlijk-Koezen, H. Timmerman, H. Van der Goot, W. M. P. B. Menge, J. Frijtag Von Drabbe Künzel, M. De Groote, A. P. Ijzerman. Isoquinoline an Quinazline Urea Analogues as Antagonists for the Human Adenosine A₃ Receptor. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2227–2238.
24. K. Xu, E. Bastia, M. Schwarzschild. Therapeutic potential of adenosine A_{2A} receptor antagonists in Parkinson's disease. *Pharmacol. Ther.* **2005**, 105, 267–310.
25. M. Kopp, J.-C. Lancelot, P. Dallemagne, S. Rault. Synthesis of Novel Pyrazolopyrrolopyrazines, Potential Analogs of Sildenafil. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, 38, 1045–1050.
26. B. Datterl, Dissertation, Universität Wien, in Vorbereitung.

5. ANHANG

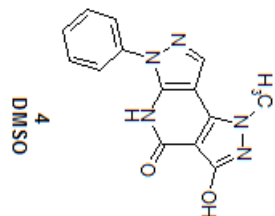
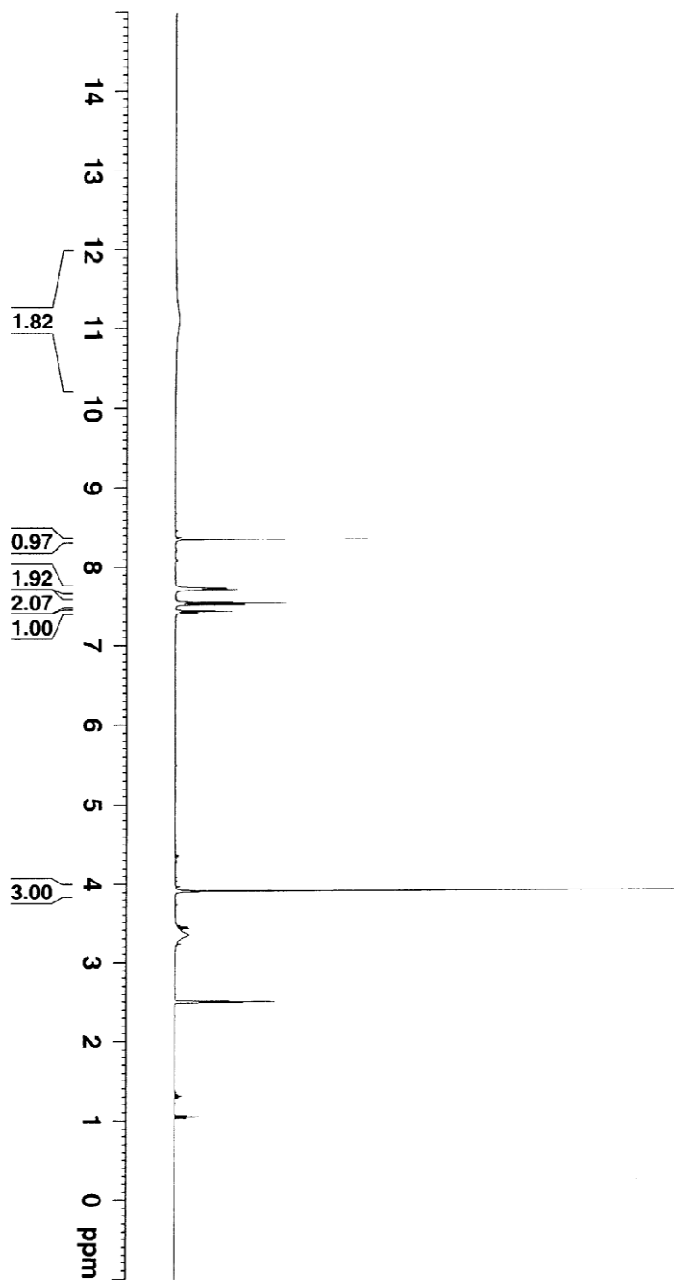
5.1. Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
AMP	Adenosinmonophosphat
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adosintriphosphat
AR	Adenosinrezeptor
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DME	Ethylenglykoldimethylether
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO- <i>d</i> ₆	Deuterodimethylsulfoxid
DPE	Diisopropylether
EA	Ethylacetat
EI	Elektronenstoßionisation
EtOH	Ethanol
Et ₂ O	Diethylether
ERK	extrazellulär signalreguierte Kinase
FP	Schmelzpunkt
GABA	Gammaaminobuttersäure
HCl	Salzsäure
·HCl	Hydrochlorid
HIF	Hypoxie induzierter Faktor
H ₂ O	Wasser
LiAlH ₄	Lithiumaluminiumhydrid
MAPK	mitogen-aktivierte Proteinkinasen
Me	Methyl
MeOH	Methanol
Morph	Morpholin

mRNA	Boten-RNA
MS	Massenspektrum
m/z	Masse-Ladungs-Verhältnis
NaCl	Natriumchlorid
NaH	Natriumhydrid
NMR	nuclear magnetic resonance
NaOEt	Natriumethanolat
Na ₂ SO ₄	Natriumsulfat
NO	Stickstoffmonoxid
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
Pip	Piperidin
PLC	Phospholipase C
POCl ₃	Phosphoroxchlorid
Pyrr	Pyrrolidin
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
VEGF	vascular endothelial growth factor

5.2. Spektren

Tafel 4.1



11.10

8.34
7.73
7.71
7.56
7.55
7.54
7.52
7.44
7.42
7.40

3.91

2.50
2.49
2.49
2.49



Current Data Parameters
NAME HN21
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20120419

Time 10.59

INSTRUM spect

PROBHD 5 mm PABBO BB/

PULPROG zg30

TD 65536

SOLVENT DMSO

NS 16

DS 2

SWH 6410.256 Hz

FIDRES 0.097813 Hz

AQ 5.118579 sec

RG 64

DM 78.000 usec

DE 10.00 usec

TE 297.2 K

D1 4.0000000 sec

TD0 1

===== CHANNEL f1 =====

NUC1 1H

P1 12.60 usec

PLM1 14.80000019 W

SFO1 400.2328016 MHz

F2 - Processing Parameters

SI 65536

SF 400.2300100 MHz

WDW EM

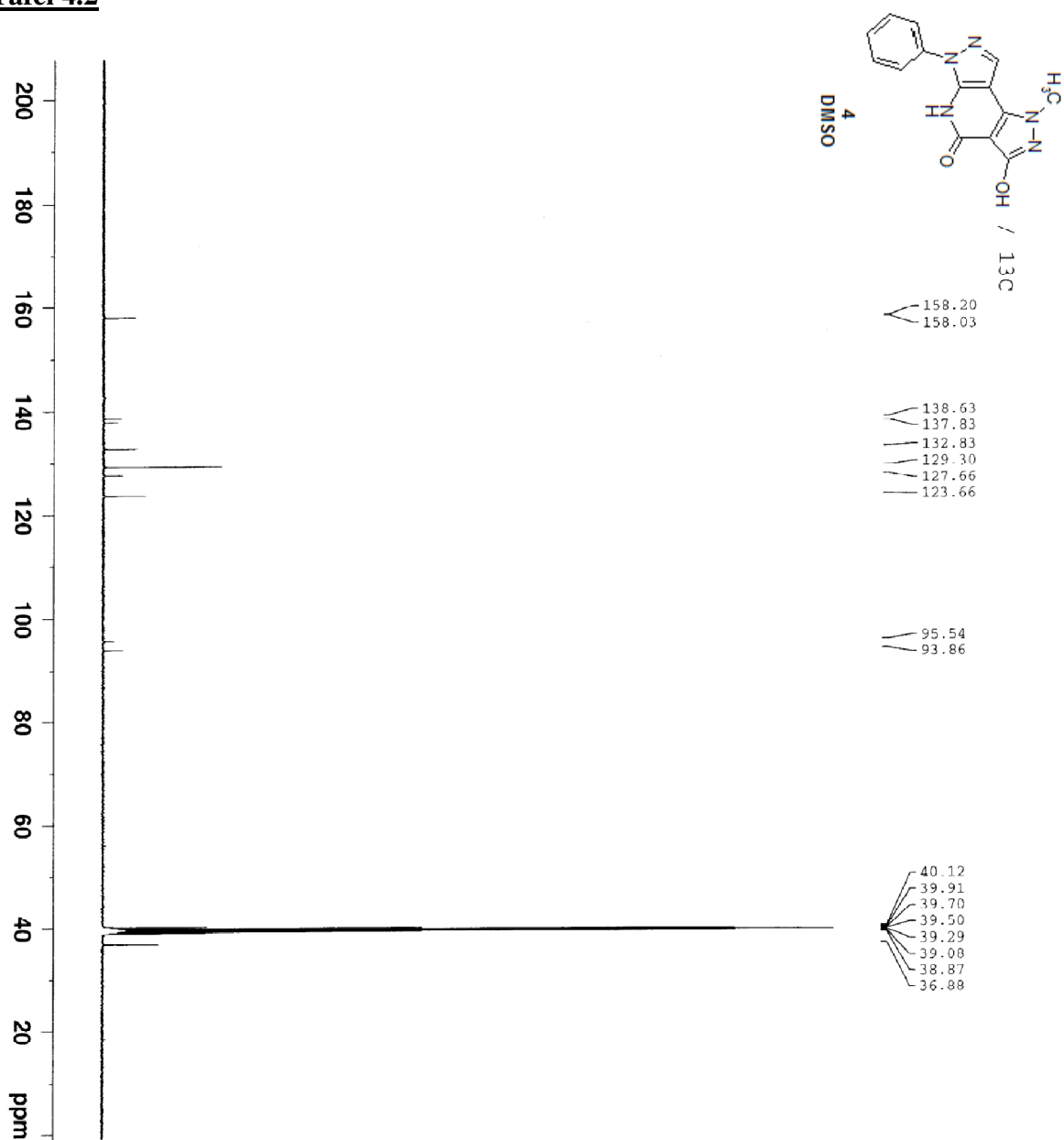
SSB 0

LB 0.30 Hz

GB 0

PC 1.00

Tafel 4.2



BRUKER

Current Data Parameters
NAME HA21
EXPNO 2
PROCNO 1

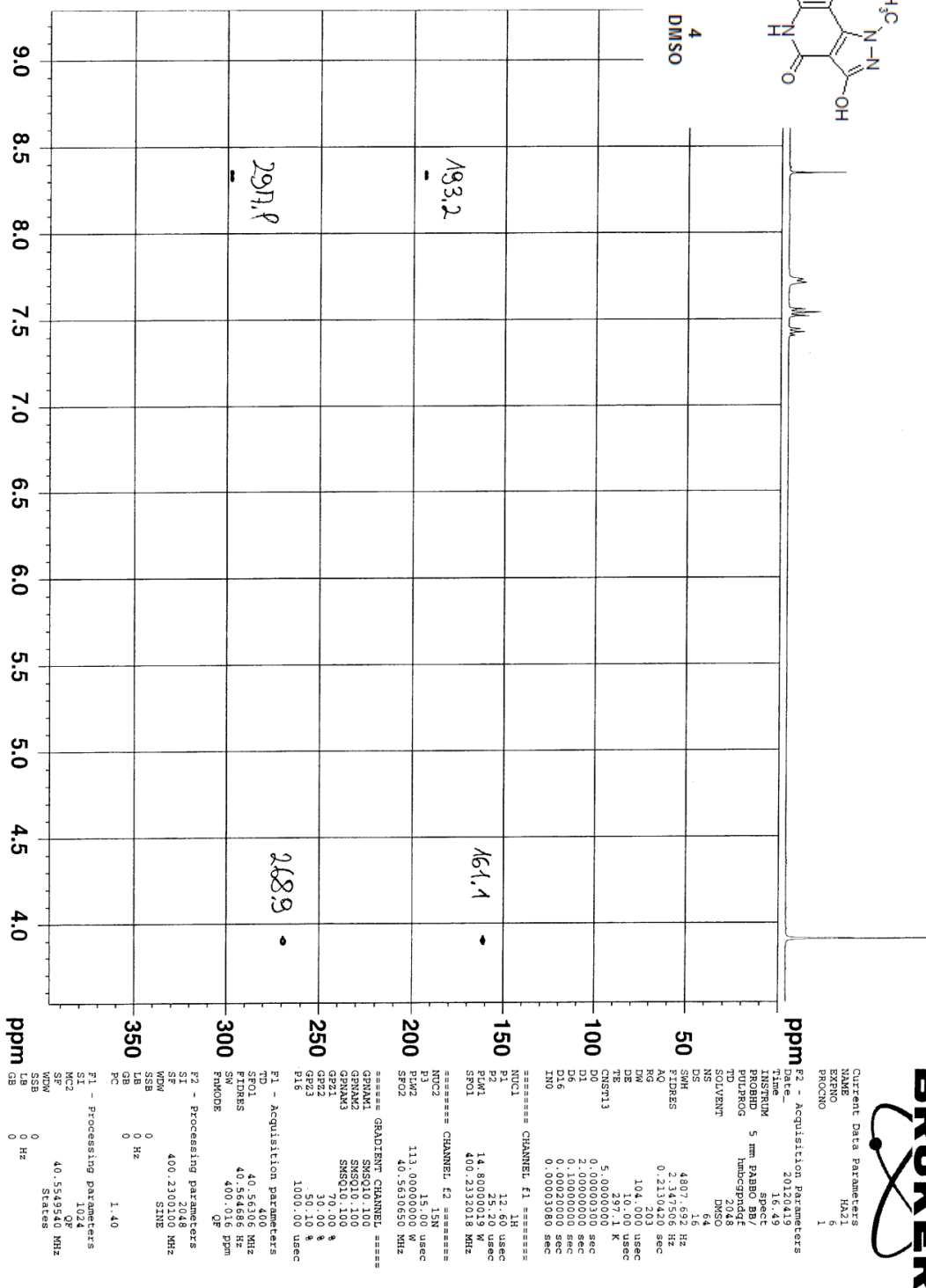
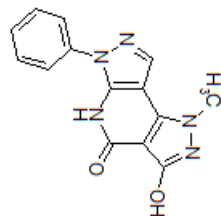
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120419
Time 11.09
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO AB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT DMSO
NS 1024
DS 4
SWH 21008.404 Hz
FIDRES 0.160281 Hz
AQ 3.1195336 sec
RG 203
RG 203
DW 23.300 usec
DE 10.00 usec
TE 297.2 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.00 usec
PLM1 64.00000000 W
SFO1 100.6463903 MHz

==== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PLM2 14.80000019 W
PLM12 0.29008001 W
PLM13 0.23496000 W
SFO2 400.2334014 MHz

F2 - Processing Parameters
SI 32768
SF 100.6379628 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

HA21 / DMSO / 15N HMBC



Tafel 4.3

Tafel 4.4

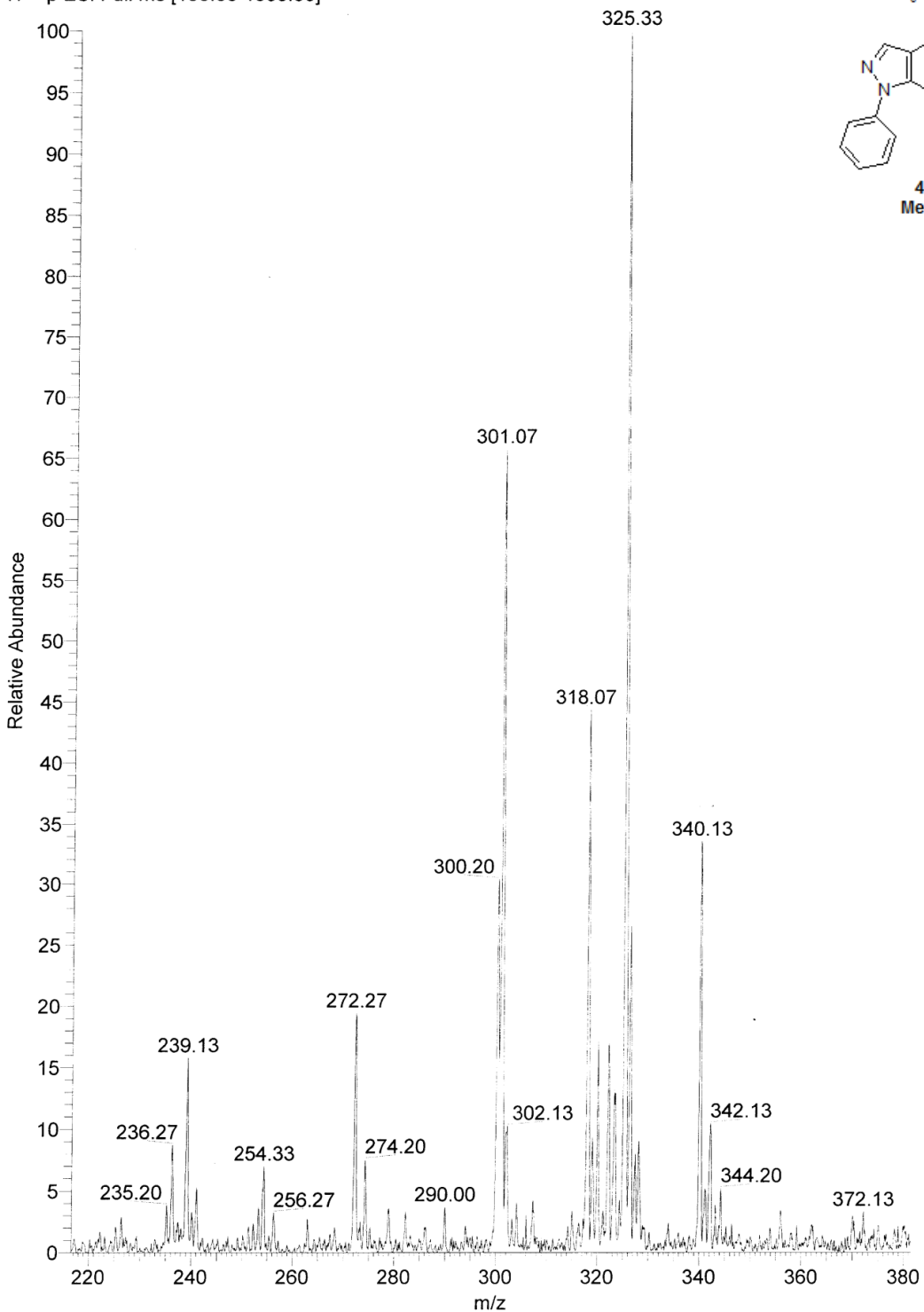
D:\ThermoData2012\Holzer\HA21
D:\ThermoData2012\Holzer\HA21 pos Mode

6/26/2012 2:35:17 PM

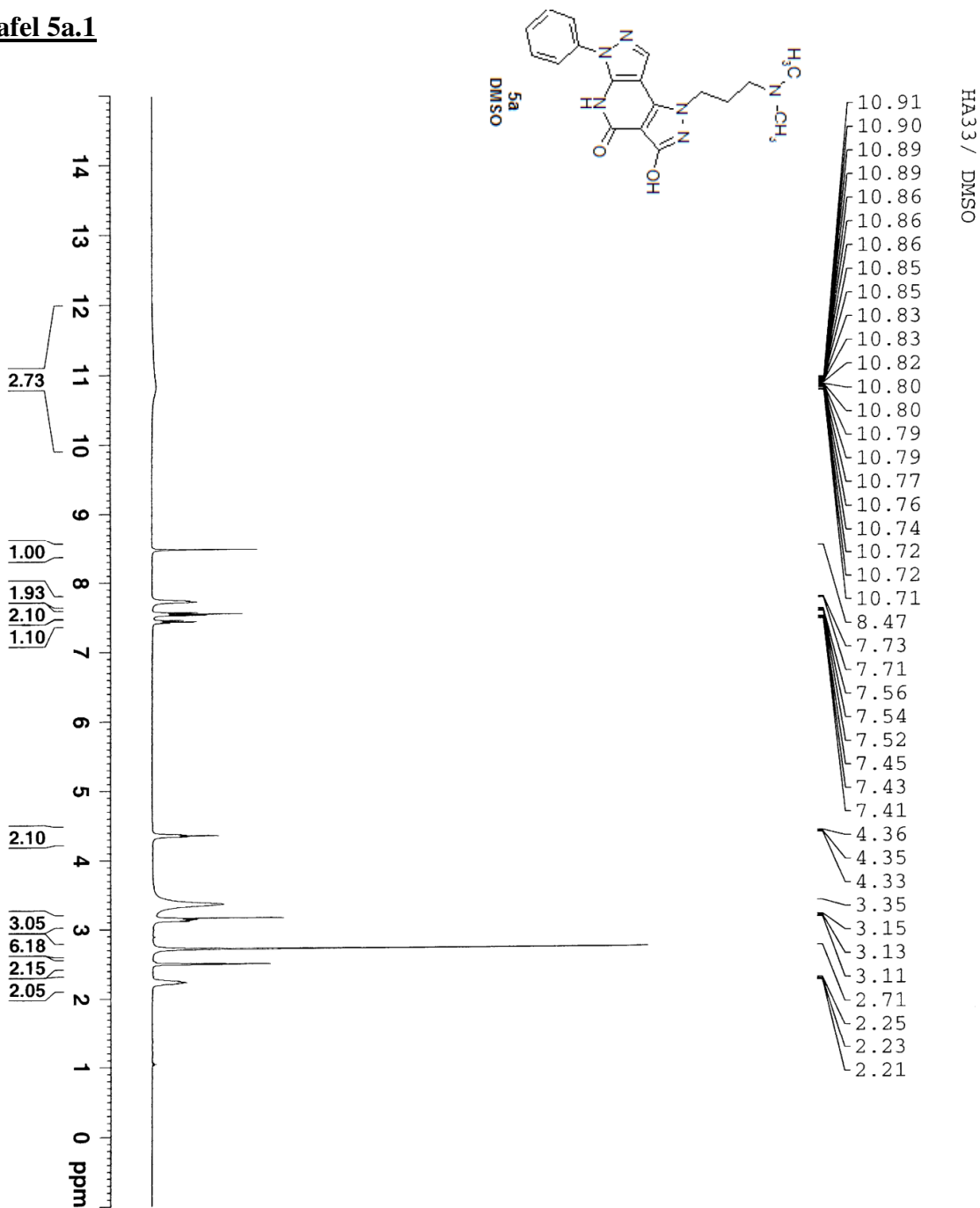
D:\ThermoData2012\Holzer\HA21.RAW

HA21 #5-36 RT: 0.07-0.54 AV: 32 NL: 2.44E6

T: + p ESI Full ms [150.00-1000.00]



Tafel 5a.1

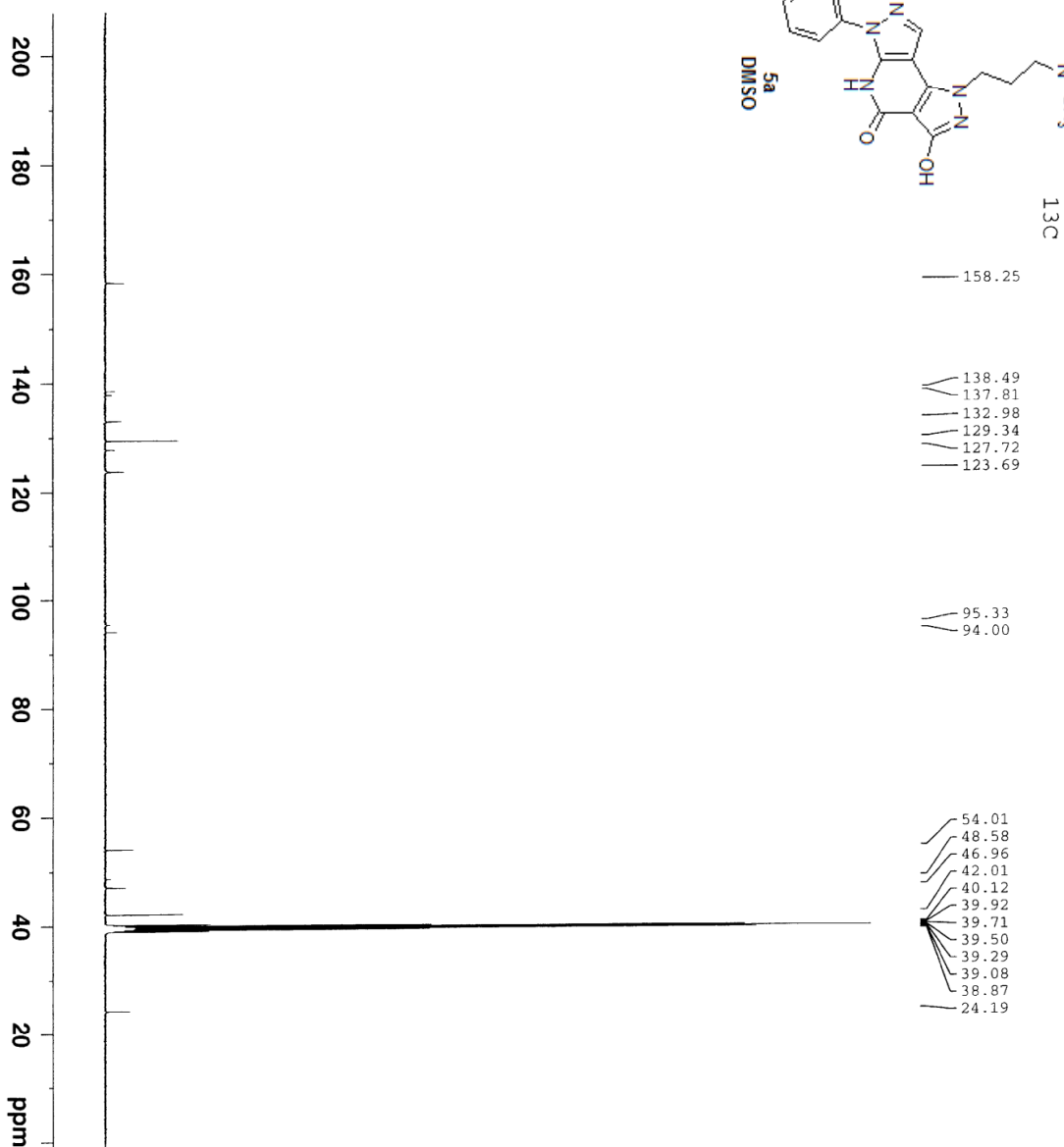


Current Data Parameters
NAME HA33
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120511
Time 13.34
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.118579 sec
RG 144
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 297.2 K
D1 4.00000000 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.60 usec
PLM1 14.80000019 W
SFO1 400.2328016 MHz
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300110 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

Tafel 5a.2



BRUKER

Current Data Parameters
NAME HA33
EXPNO 2
PROCNO 1

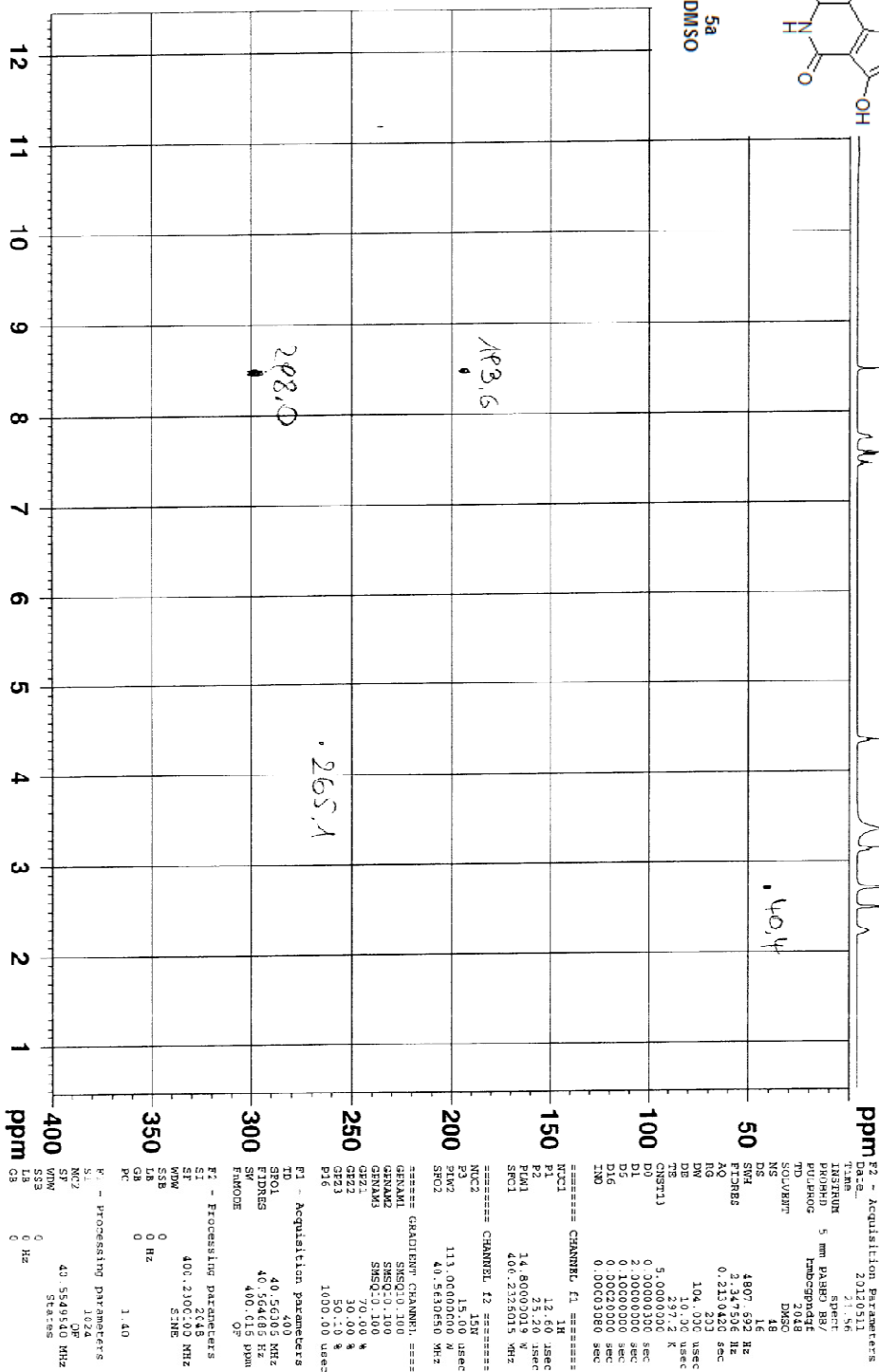
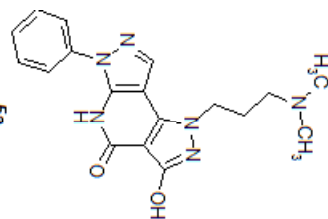
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120511
Time 13.50
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 21008.404 Hz
FIDRES 0.160281 Hz
AQ 3.1195636 sec
RG 203
DW 23.800 usec
DE 10.00 usec
TE 297.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 ¹³C
P1 9.00 usec
PLM1 64.00000000 W
SFO1 100.6483803 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 ¹H
PCPD2 90.00 usec
PLM2 14.80000019 W
PLM12 0.29008001 W
PLM13 0.23496000 W
SFO2 400.2320011 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6379622 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

HA3.3 / DMSO / 15N HMBC



Tafel 5a.4

MassenspektrometrieZentrum FakultätChemieUniWien

Analysis Info

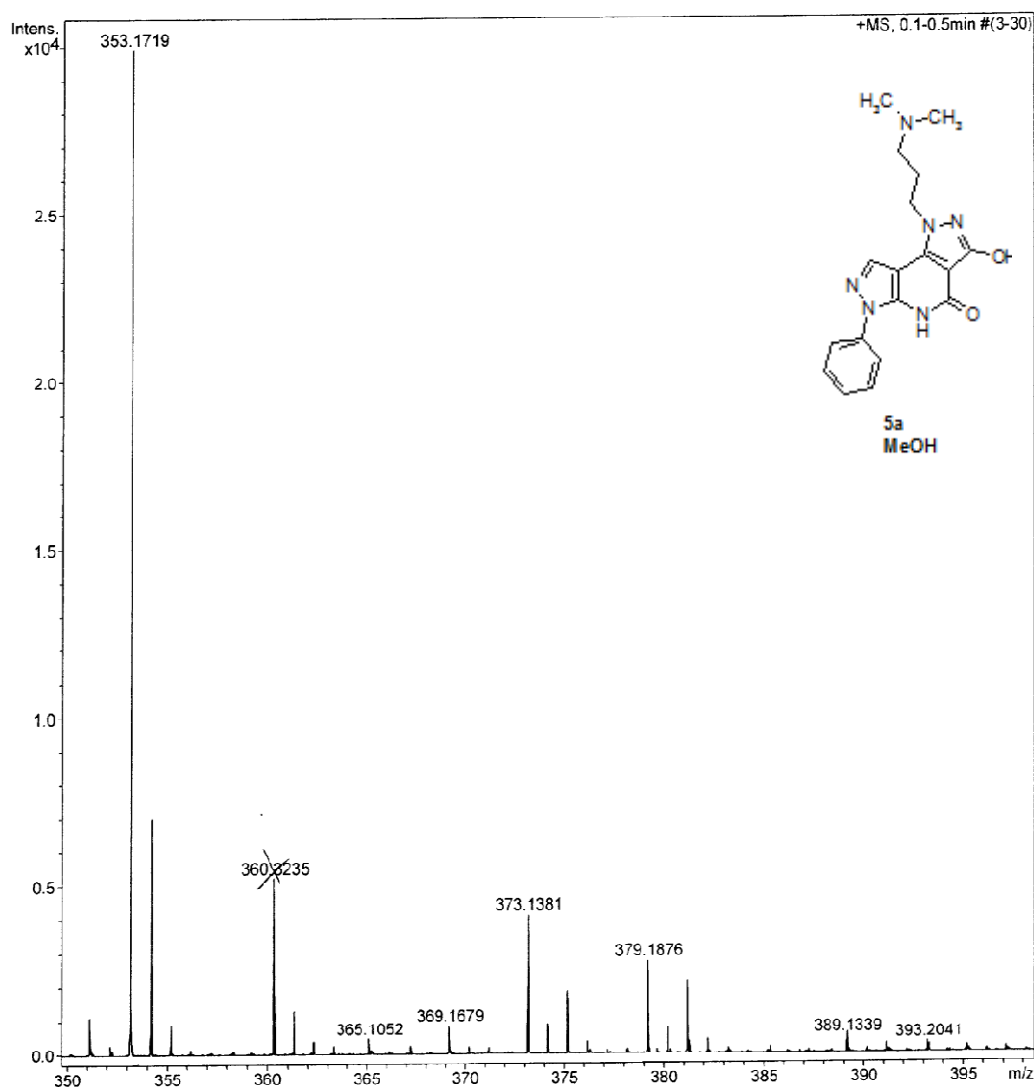
Analysis Name D:\Data\MS_MessService\38531000001.d
Method tune_low_testpos.m
Sample Name HA 33
Auftraggeber/Com Al-Qasim Hussein

Acquisition Date 6/22/2012 9:15:27 AM

Operator phu
Instrument maXis

Ergebnis: +/- 5 ppm

MeOH/ACN



Bruker Compass DataAnalysis 4.0

printed: 6/22/2012 9:19:22 AM

Page 1 of 1

X = Bekannte Verunreinigung

Tafel 5a.5

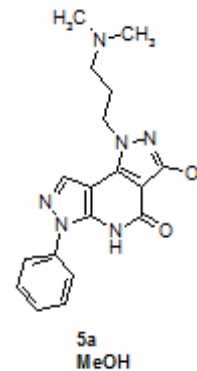
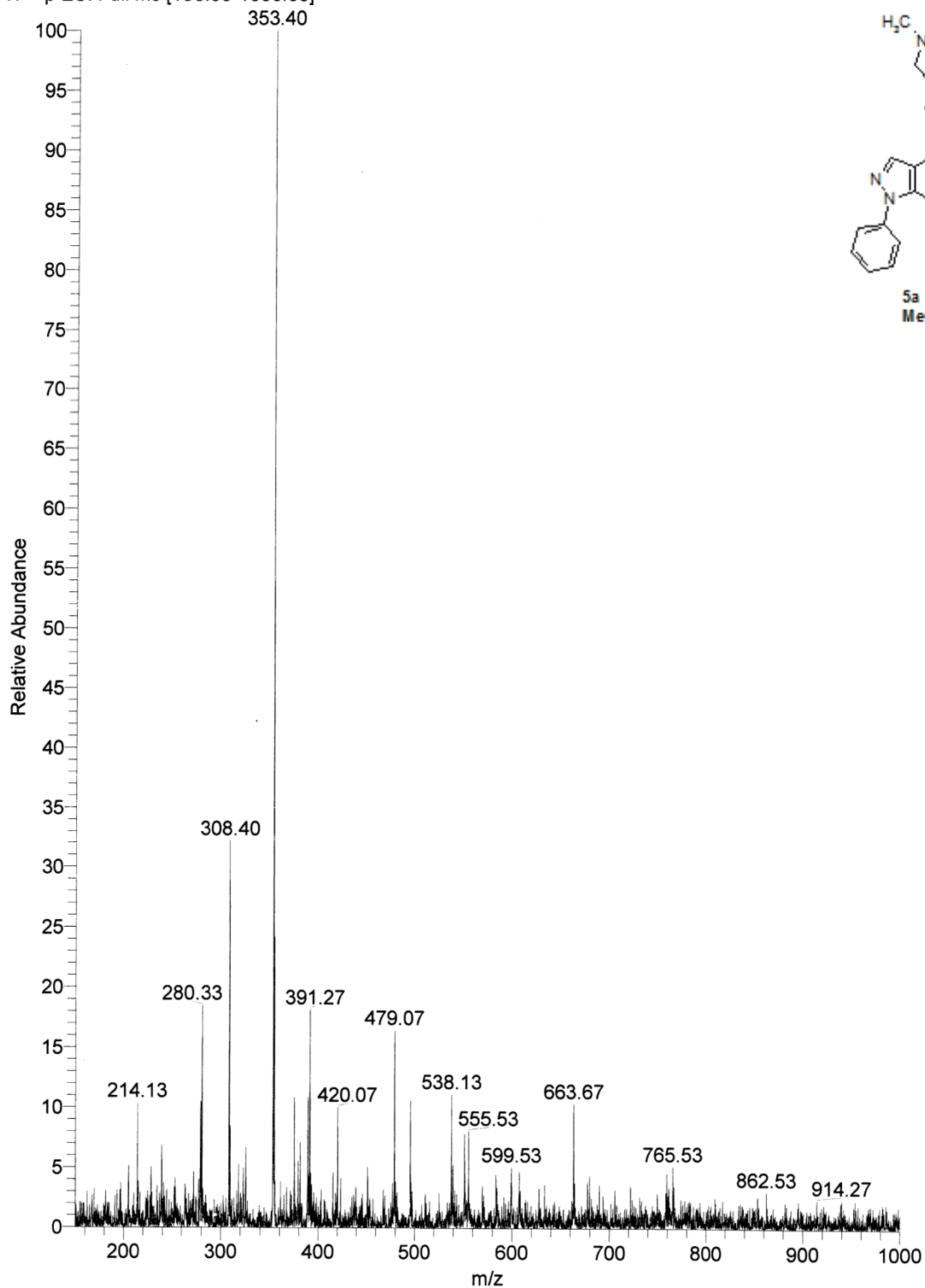
D:\ThermoData2012\...HA33_120705145707
D:\ThermoData2012\Holzer\HA33 pos Mode

7/5/2012 2:57:07 PM

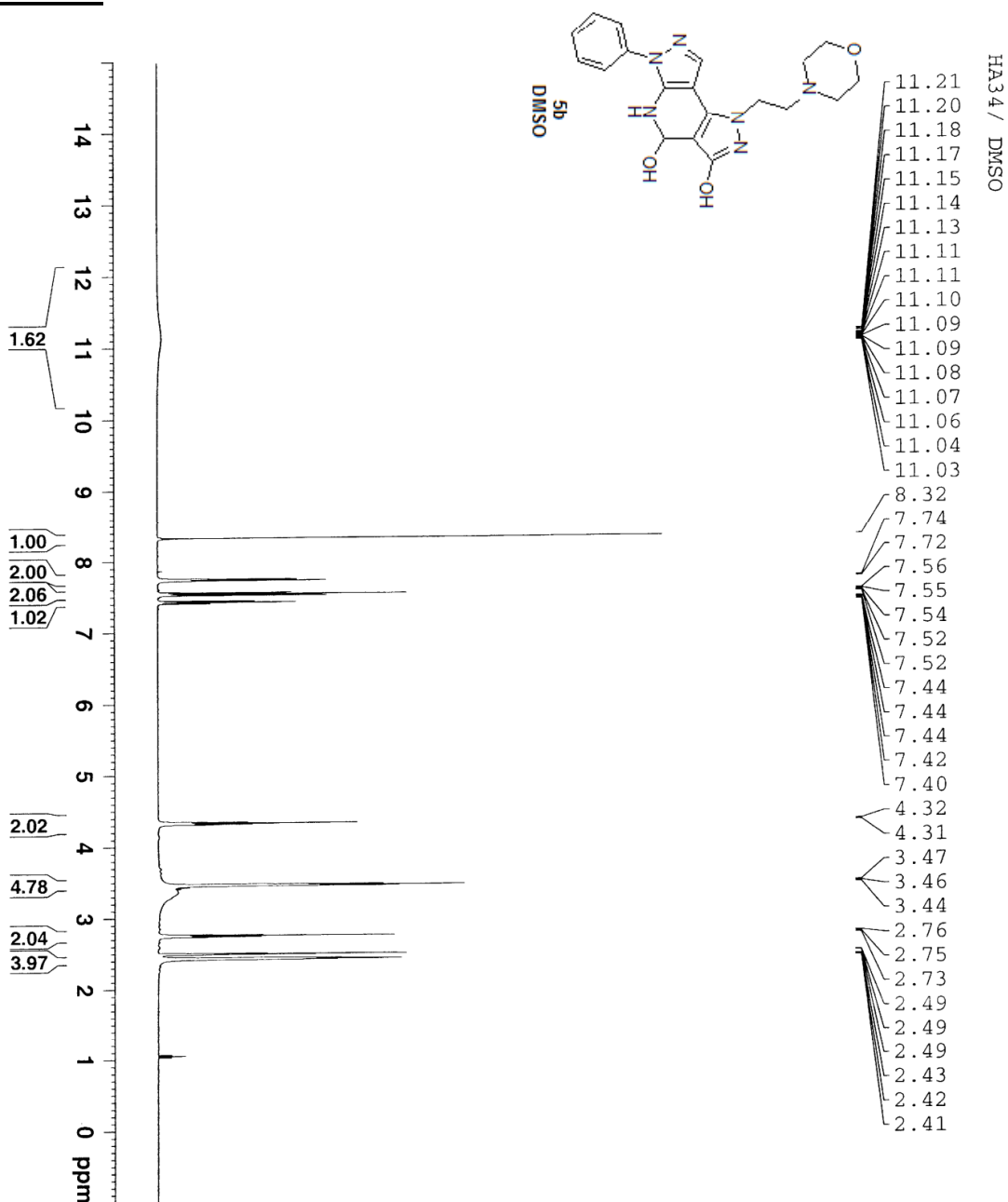
D:\ThermoData2012\Holzer\HA33.RAW

HA33_120705145707 #5-18 RT: 0.08-0.30 AV: 14 NL: 5.78E5

T: + p ESI Full ms [150.00-1000.00]



Tafel 5b.1



Current Data Parameters

NAME	HA34
EXPNO	1
PROCNO	1

F2 - Acquisition Parameters

Date_	20120502
Time	17.01
INSTRUM	spect
PROBHD	5 mm PABBO BB/
PULPROG	zg30
TD	65536
SOLVENT	DMSO
NS	16
DS	2
SWH	6410.256 Hz
FIDRES	0.097813 Hz
AO	5.118579 sec
RG	64
DW	78.000 usec
DE	10.00 usec
TE	297.1 K
D1	4.00000000 sec
TD0	1

===== CHANNEL f1 =====

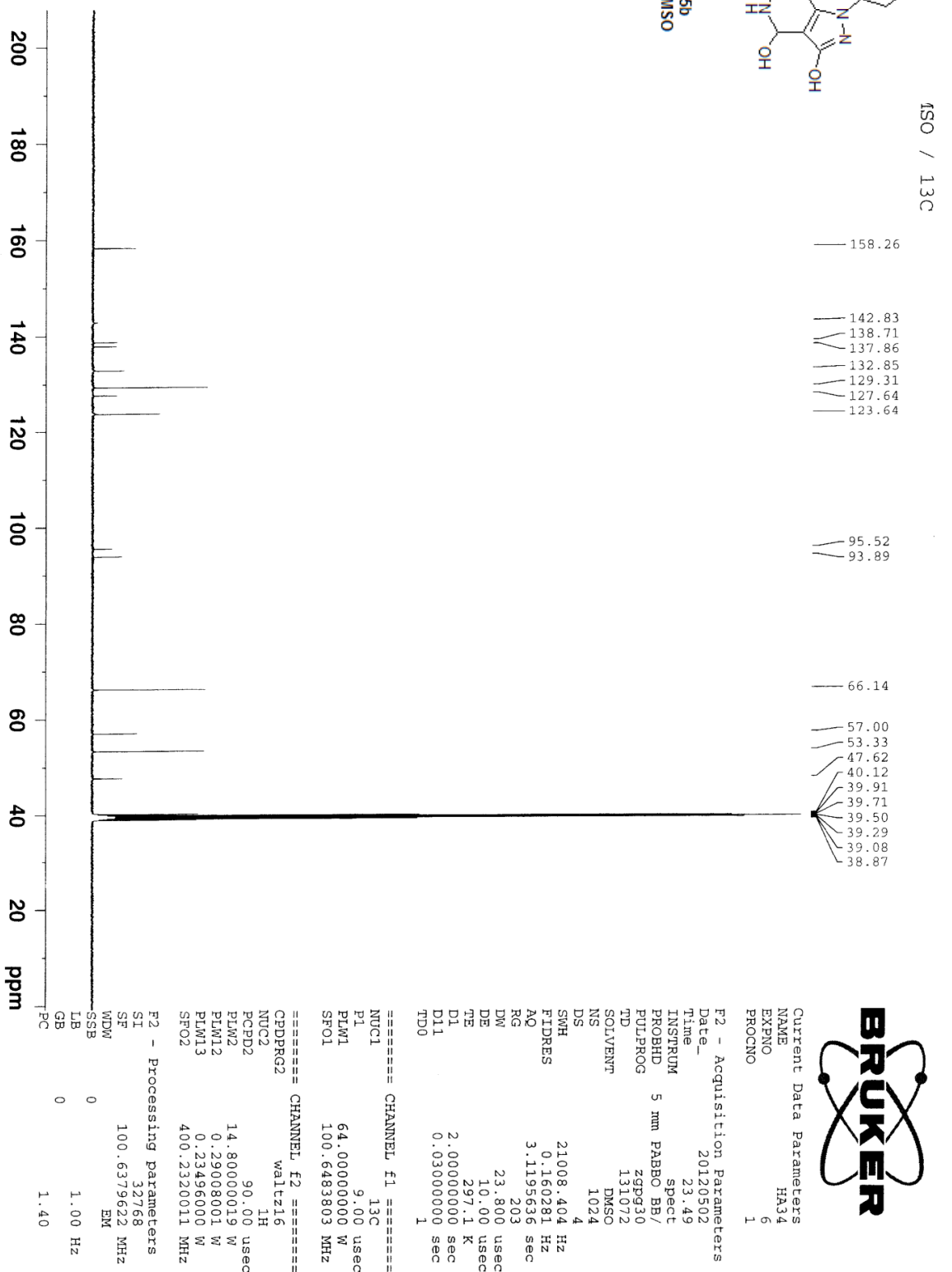
NUC1	1H
P1	12.60 usec
PLW1	14.80000019 W
SFO1	400.2328016 MHz

F2 - Processing parameters

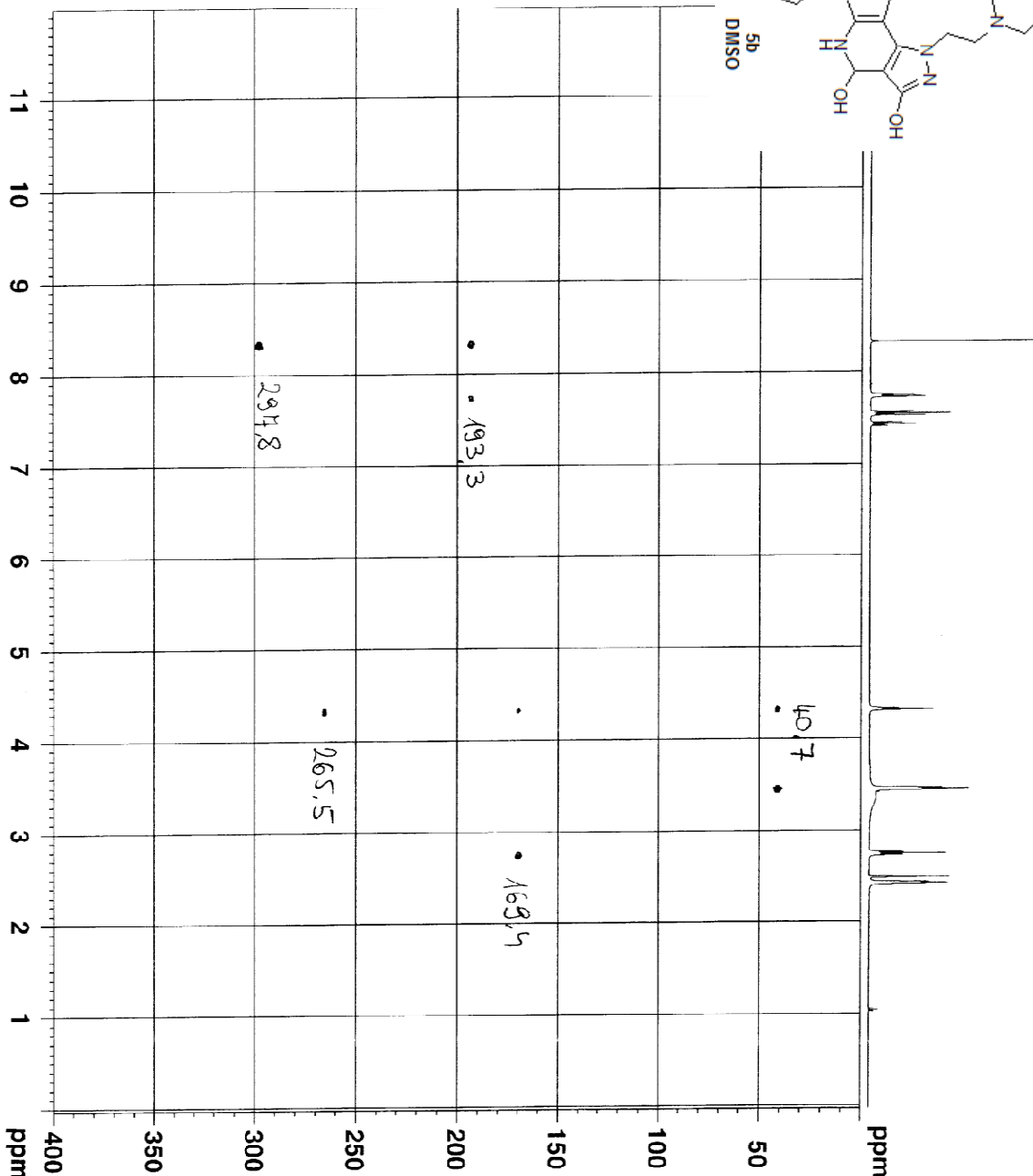
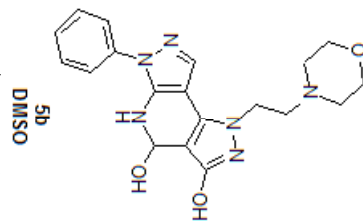
SI	65536
SF	400.2300100 MHz
WDW	no
SSB	0 Hz
LB	0 Hz
GB	0
PC	1.00



Tafel 5b.2



HA3.4 / DMSO / 15N HMBC



Current Data Parameters
NAME HA3.4
EXPNO 7
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20100503
Time 10.55

INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 32
DS 16
SWH 4807.692 Hz
FIDRES 2.147200 Hz
AQ 0.211620 sec
RG 320
DE 104.000 usec
TE 297.2 K
CNS713 5.0000000
D0 0.0000000 sec
D1 2.0000000 sec
D2 1.0000000 sec
D16 0.0020000 sec
IN0 0.0000000 sec

===== CHANNEL F1 =====
NUC1 1H
P1 12.60 usec
PL1 2.50 dB
PL11 14.8000000 W
SFO1 400.334014 MHz

===== CHANNEL F2 =====
NUC2 15N
P3 15.00 usec
PL3 1.2000000 W
SFO2 40.560650 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPM11 SFO13.100
GPM12 SFO13.100
GPM13 SFO13.100
GPM14 SFO13.100
GPM15 SFO13.100
GPM16 SFO13.100
GPM17 SFO13.100
GPM18 SFO13.100
GPM19 SFO13.100
GPM20 SFO13.100
GPM21 SFO13.100
GPM22 SFO13.100
GPM23 SFO13.100
GPM24 SFO13.100
GPM25 SFO13.100
GPM26 SFO13.100
GPM27 SFO13.100
GPM28 SFO13.100
GPM29 SFO13.100
GPM30 SFO13.100
GPM31 SFO13.100
GPM32 SFO13.100
GPM33 SFO13.100
GPM34 SFO13.100
GPM35 SFO13.100
GPM36 SFO13.100
GPM37 SFO13.100
GPM38 SFO13.100
GPM39 SFO13.100
GPM40 SFO13.100
GPM41 SFO13.100
GPM42 SFO13.100
GPM43 SFO13.100
GPM44 SFO13.100
GPM45 SFO13.100
GPM46 SFO13.100
GPM47 SFO13.100
GPM48 SFO13.100
GPM49 SFO13.100
GPM50 SFO13.100
GPM51 SFO13.100
GPM52 SFO13.100
GPM53 SFO13.100
GPM54 SFO13.100
GPM55 SFO13.100
GPM56 SFO13.100
GPM57 SFO13.100
GPM58 SFO13.100
GPM59 SFO13.100
GPM60 SFO13.100
GPM61 SFO13.100
GPM62 SFO13.100
GPM63 SFO13.100
GPM64 SFO13.100
GPM65 SFO13.100
GPM66 SFO13.100
GPM67 SFO13.100
GPM68 SFO13.100
GPM69 SFO13.100
GPM70 SFO13.100
GPM71 SFO13.100
GPM72 SFO13.100
GPM73 SFO13.100
GPM74 SFO13.100
GPM75 SFO13.100
GPM76 SFO13.100
GPM77 SFO13.100
GPM78 SFO13.100
GPM79 SFO13.100
GPM80 SFO13.100
GPM81 SFO13.100
GPM82 SFO13.100
GPM83 SFO13.100
GPM84 SFO13.100
GPM85 SFO13.100
GPM86 SFO13.100
GPM87 SFO13.100
GPM88 SFO13.100
GPM89 SFO13.100
GPM90 SFO13.100
GPM91 SFO13.100
GPM92 SFO13.100
GPM93 SFO13.100
GPM94 SFO13.100
GPM95 SFO13.100
GPM96 SFO13.100
GPM97 SFO13.100
GPM98 SFO13.100
GPM99 SFO13.100
GPM100 SFO13.100

F1 - Acquisition Parameters
TD 327
SFO1 40.560650 MHz
SFO2 40.560650 MHz
SFO3 40.560650 MHz
SFO4 40.560650 MHz
SFO5 40.560650 MHz
SFO6 40.560650 MHz
SFO7 40.560650 MHz
SFO8 40.560650 MHz
SFO9 40.560650 MHz
SFO10 40.560650 MHz
SFO11 40.560650 MHz
SFO12 40.560650 MHz
SFO13 40.560650 MHz
SFO14 40.560650 MHz
SFO15 40.560650 MHz
SFO16 40.560650 MHz
SFO17 40.560650 MHz
SFO18 40.560650 MHz
SFO19 40.560650 MHz
SFO20 40.560650 MHz
SFO21 40.560650 MHz
SFO22 40.560650 MHz
SFO23 40.560650 MHz
SFO24 40.560650 MHz
SFO25 40.560650 MHz
SFO26 40.560650 MHz
SFO27 40.560650 MHz
SFO28 40.560650 MHz
SFO29 40.560650 MHz
SFO30 40.560650 MHz
SFO31 40.560650 MHz
SFO32 40.560650 MHz
SFO33 40.560650 MHz
SFO34 40.560650 MHz
SFO35 40.560650 MHz
SFO36 40.560650 MHz
SFO37 40.560650 MHz
SFO38 40.560650 MHz
SFO39 40.560650 MHz
SFO40 40.560650 MHz
SFO41 40.560650 MHz
SFO42 40.560650 MHz
SFO43 40.560650 MHz
SFO44 40.560650 MHz
SFO45 40.560650 MHz
SFO46 40.560650 MHz
SFO47 40.560650 MHz
SFO48 40.560650 MHz
SFO49 40.560650 MHz
SFO50 40.560650 MHz
SFO51 40.560650 MHz
SFO52 40.560650 MHz
SFO53 40.560650 MHz
SFO54 40.560650 MHz
SFO55 40.560650 MHz
SFO56 40.560650 MHz
SFO57 40.560650 MHz
SFO58 40.560650 MHz
SFO59 40.560650 MHz
SFO60 40.560650 MHz
SFO61 40.560650 MHz
SFO62 40.560650 MHz
SFO63 40.560650 MHz
SFO64 40.560650 MHz
SFO65 40.560650 MHz
SFO66 40.560650 MHz
SFO67 40.560650 MHz
SFO68 40.560650 MHz
SFO69 40.560650 MHz
SFO70 40.560650 MHz
SFO71 40.560650 MHz
SFO72 40.560650 MHz
SFO73 40.560650 MHz
SFO74 40.560650 MHz
SFO75 40.560650 MHz
SFO76 40.560650 MHz
SFO77 40.560650 MHz
SFO78 40.560650 MHz
SFO79 40.560650 MHz
SFO80 40.560650 MHz
SFO81 40.560650 MHz
SFO82 40.560650 MHz
SFO83 40.560650 MHz
SFO84 40.560650 MHz
SFO85 40.560650 MHz
SFO86 40.560650 MHz
SFO87 40.560650 MHz
SFO88 40.560650 MHz
SFO89 40.560650 MHz
SFO90 40.560650 MHz
SFO91 40.560650 MHz
SFO92 40.560650 MHz
SFO93 40.560650 MHz
SFO94 40.560650 MHz
SFO95 40.560650 MHz
SFO96 40.560650 MHz
SFO97 40.560650 MHz
SFO98 40.560650 MHz
SFO99 40.560650 MHz
SFO100 40.560650 MHz

F2 - Processing Parameters
SI 2048
SF 400.230100 MHz
WDW SINE
SSB 0
GB 0
PC 1.40

F1 - Processing Parameters
SI 1024
SF 40.560650 MHz
WDW SINE
SSB 0
GB 0
PC 1.40

Tafel 5b.3

Tafel 5b.4

MassenspektrometrieZentrum FakultätChemieUniWien

Analysis Info

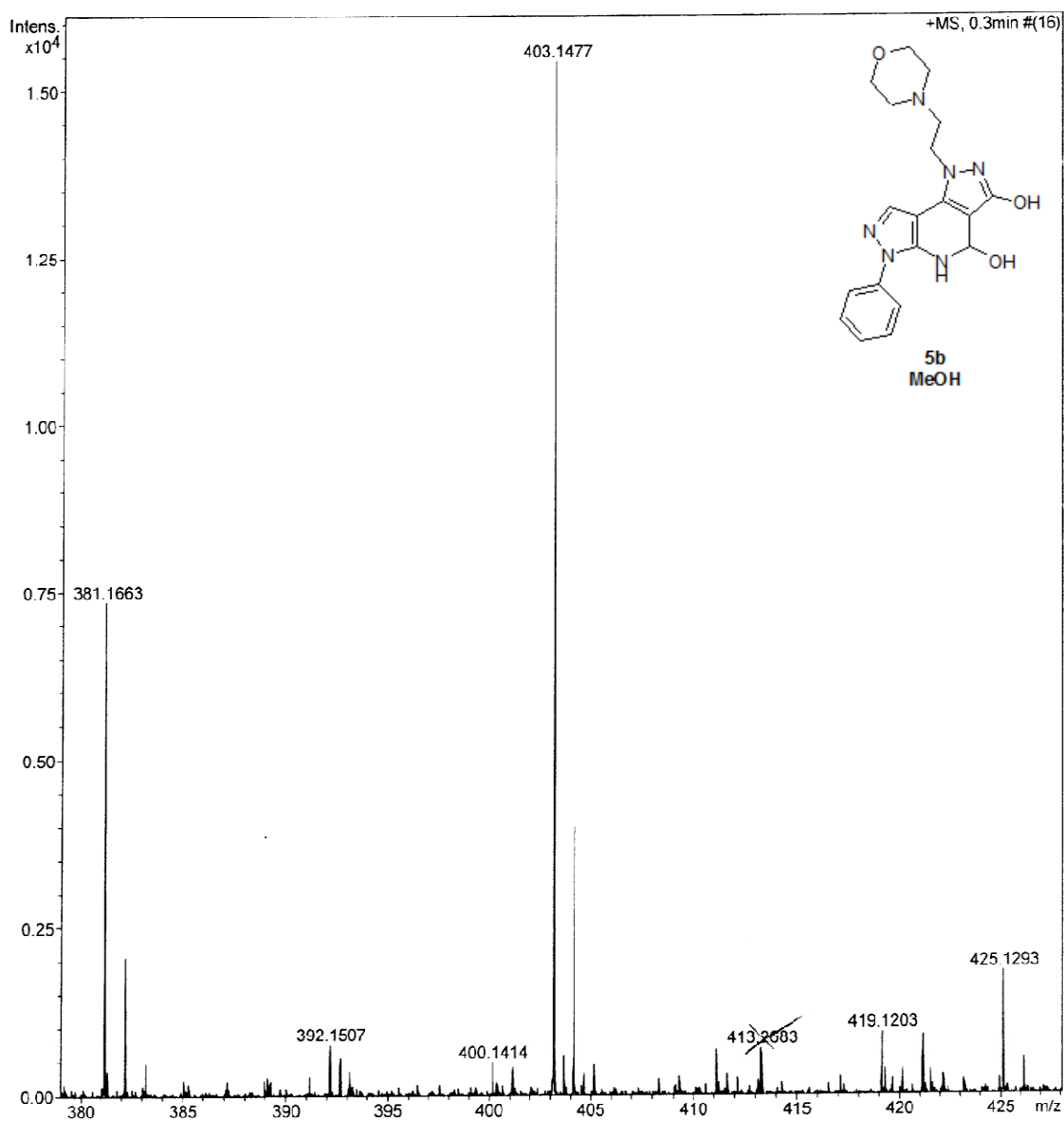
Analysis Name D:\Data\MS_MessService\38532000001.d
Method tune_low_testpos.m
Sample Name HA 34
Auftraggeber/Com Al-Qasim Hussein

Acquisition Date 6/22/2012 9:30:43 AM

Operator phu
Instrument maXis

Ergebnis: +/- 5 ppm

MeOH/ACN



Tafel 5b.5

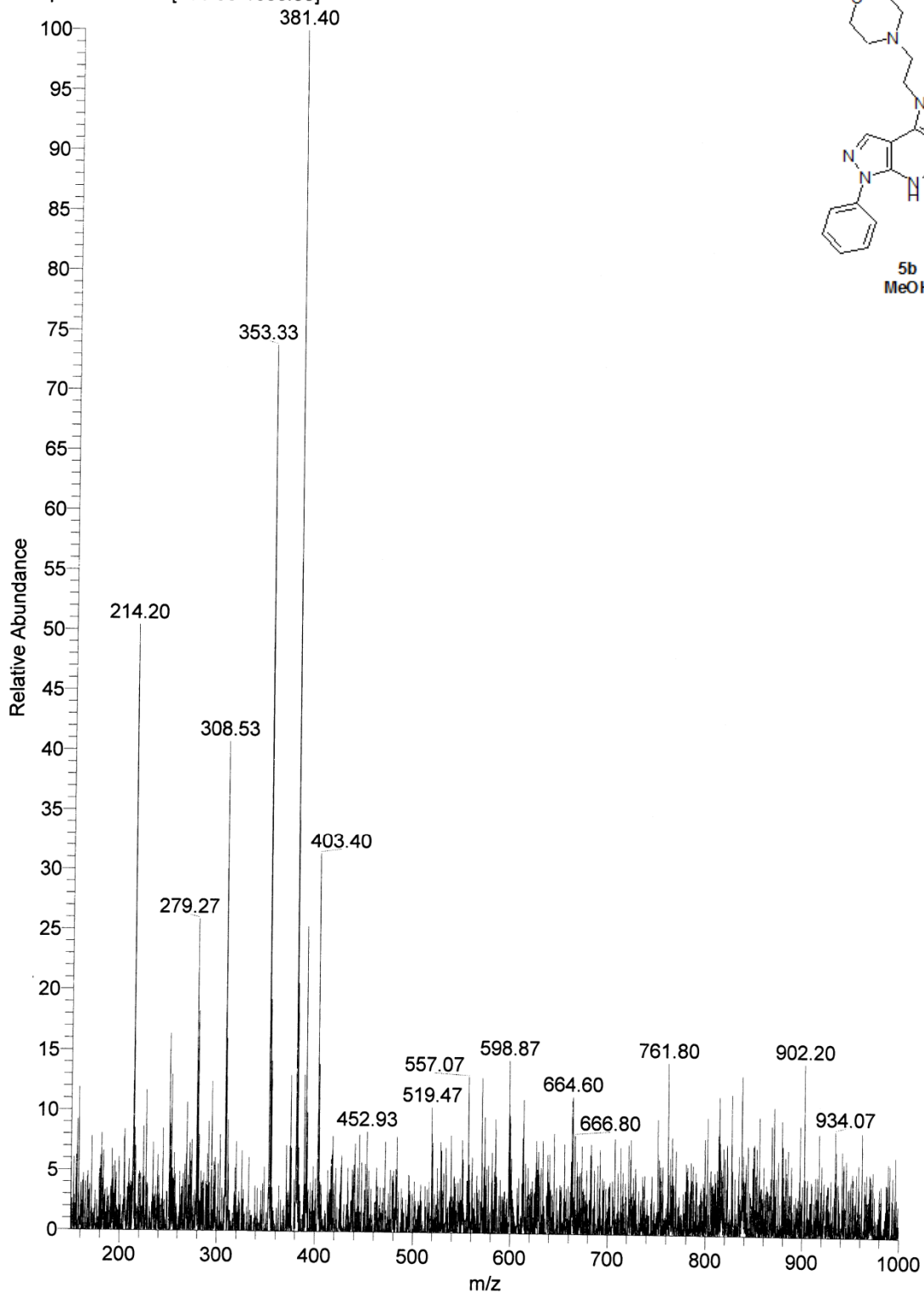
D:\ThermoData2012\Holzer\HA34
D:\ThermoData2012\Holzer\HA34 pos Mode

7/5/2012 2:58:40 PM

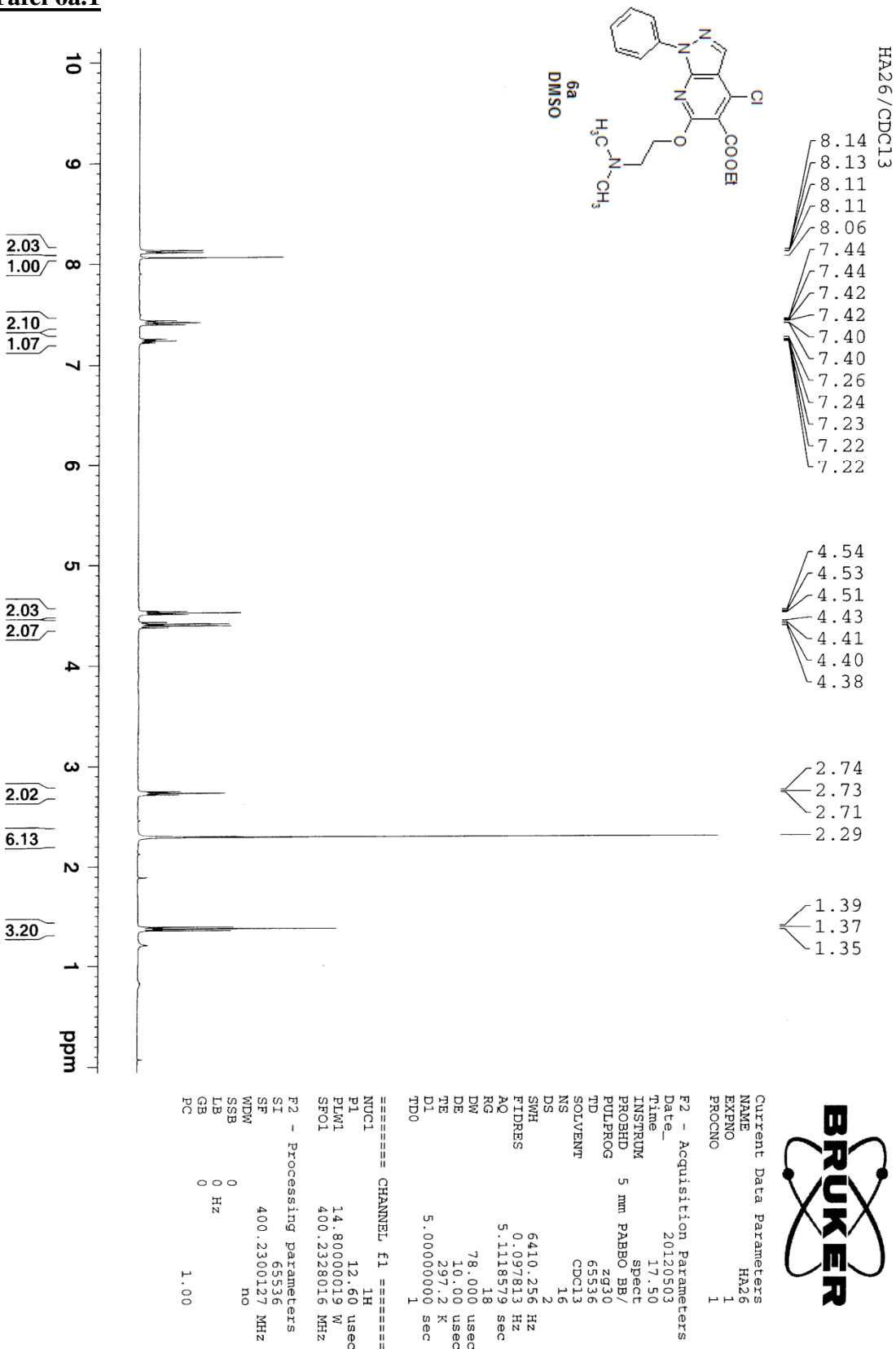
D:\ThermoData2012\Holzer\HA34.RAW

HA34 #6-9 RT: 0.09-0.14 AV: 4 NL: 3.67E5

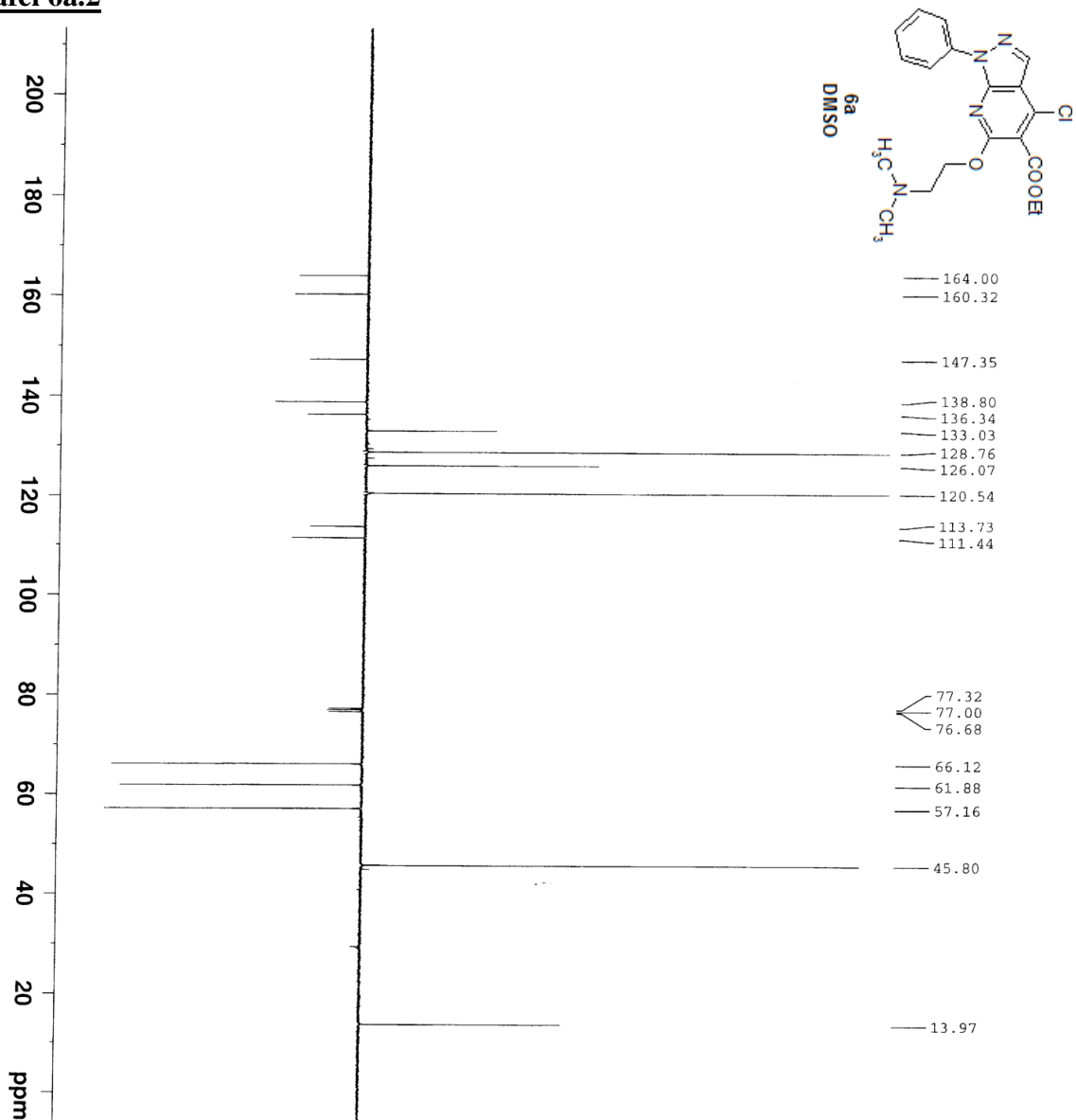
T: + p ESI Full ms [150.00-1000.00]



Tafel 6a.1



Tafel 6a.2



BRUKER

Current Data Parameters
NAME HA26
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120503
Time 17.56
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG jmod
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 72
DS 4
SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9710152 sec
RG 2050
DW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 297.1 K
CNST2 145.0000000
CNST1 1.0000000
D1 2.0000000 sec
D20 0.00689655 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.00 usec
P2 18.00 usec
PLW1 64.0000000 W
SFO1 100.6483803 MHz

==== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PLW2 14.8000001 W
PLW12 0.29008001 W
SFO2 400.2316009 MHz

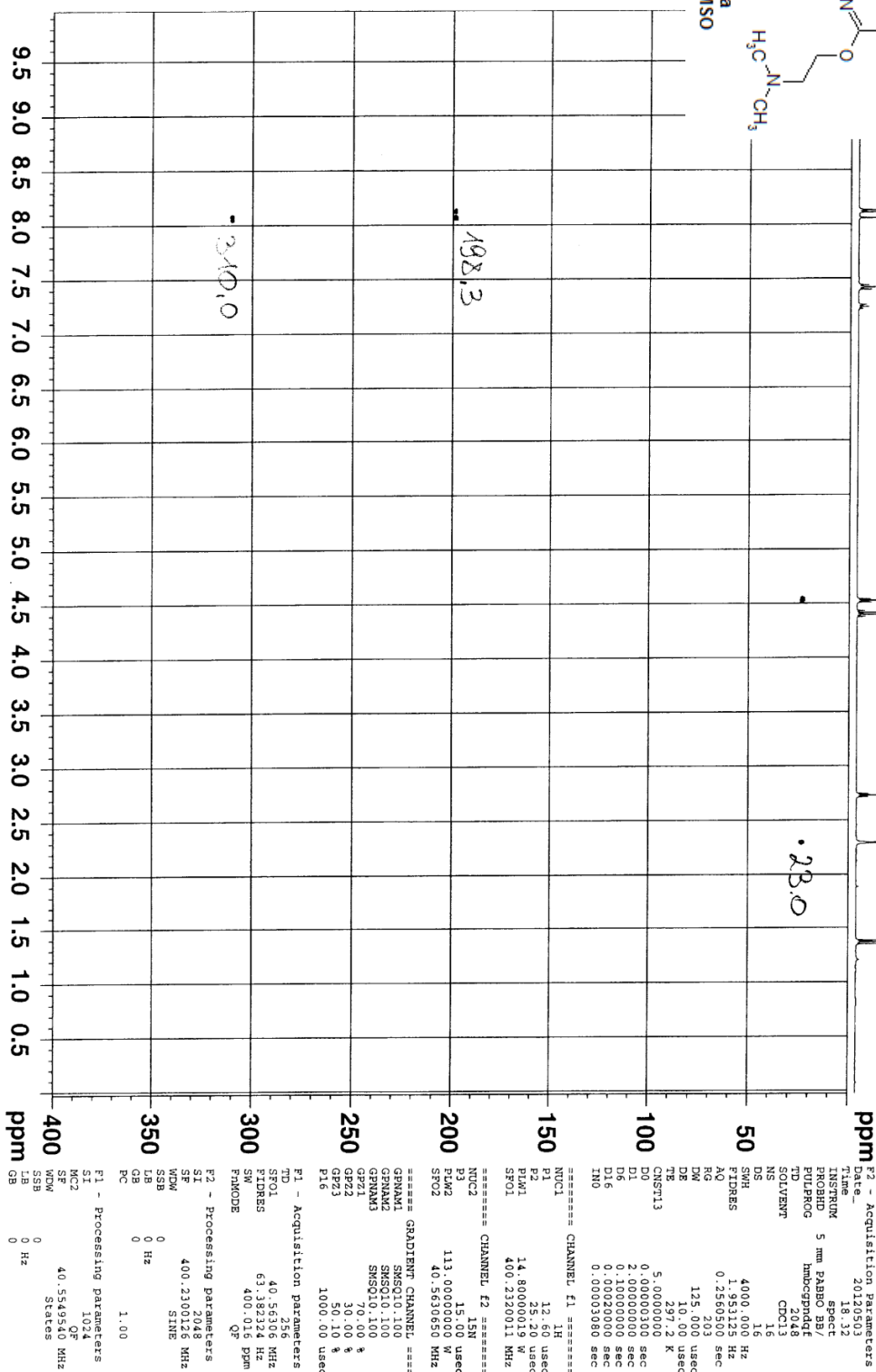
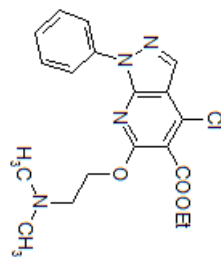
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 100.6379342 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

HA26/CDC13/15N HMBC



Current Data Parameters
NAME HA26
EXPNO 7
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130501
Time 18.12



Tafel 6a.3

Tafel 6a.4

MassenspektrometrieZentrum FakultätChemieUniWien

Analysis Info

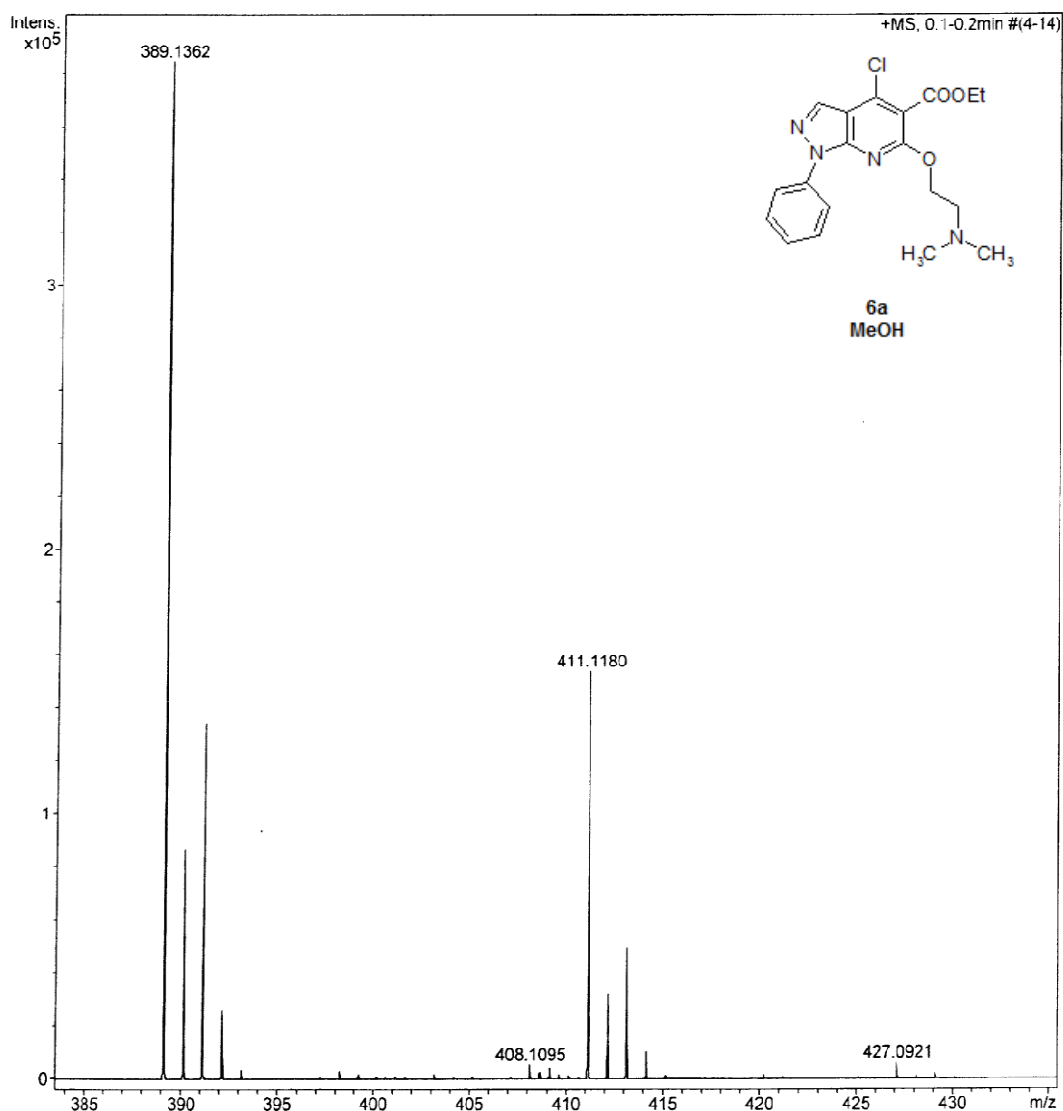
Analysis Name D:\Data\MS_MessService\38492000007.d
Method tune_low_neg_16_05_12.m
Sample Name HA26
Auftraggeber/Com Al-Qasim

Acquisition Date 6/13/2012 10:29:56 AM

Operator phu
Instrument maXis

+/-5ppm

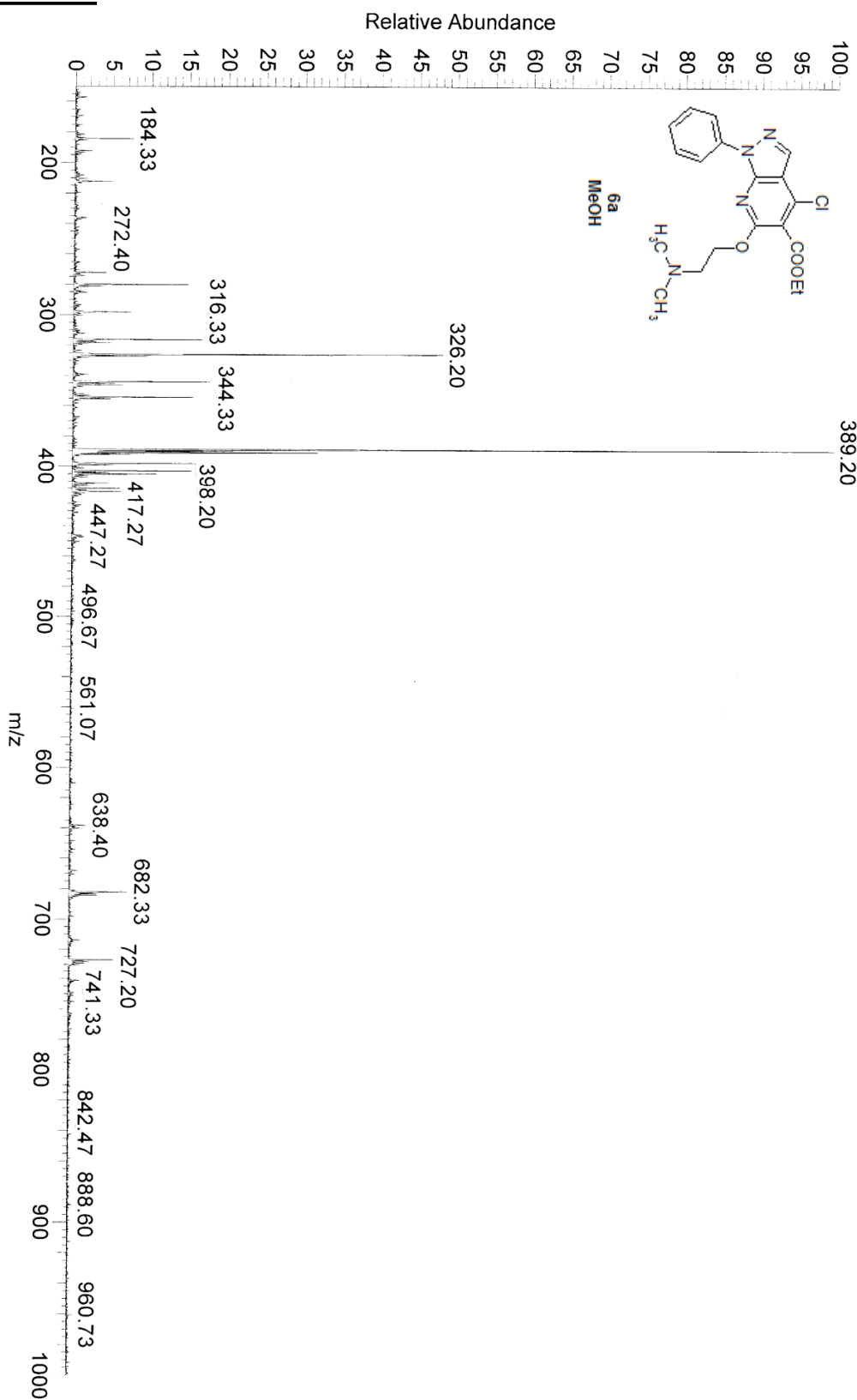
MeOH/ACN



D:\ThermoData2012\Holzer\HA26b
 D:\ThermoData2012\Holzer\HA27 pos Mode
 HA26b #6-24 RT: 0.08-0.35 AV: 19 NL: 2.96E7
 T: + p ESI Full ms [150.00-1000.00]

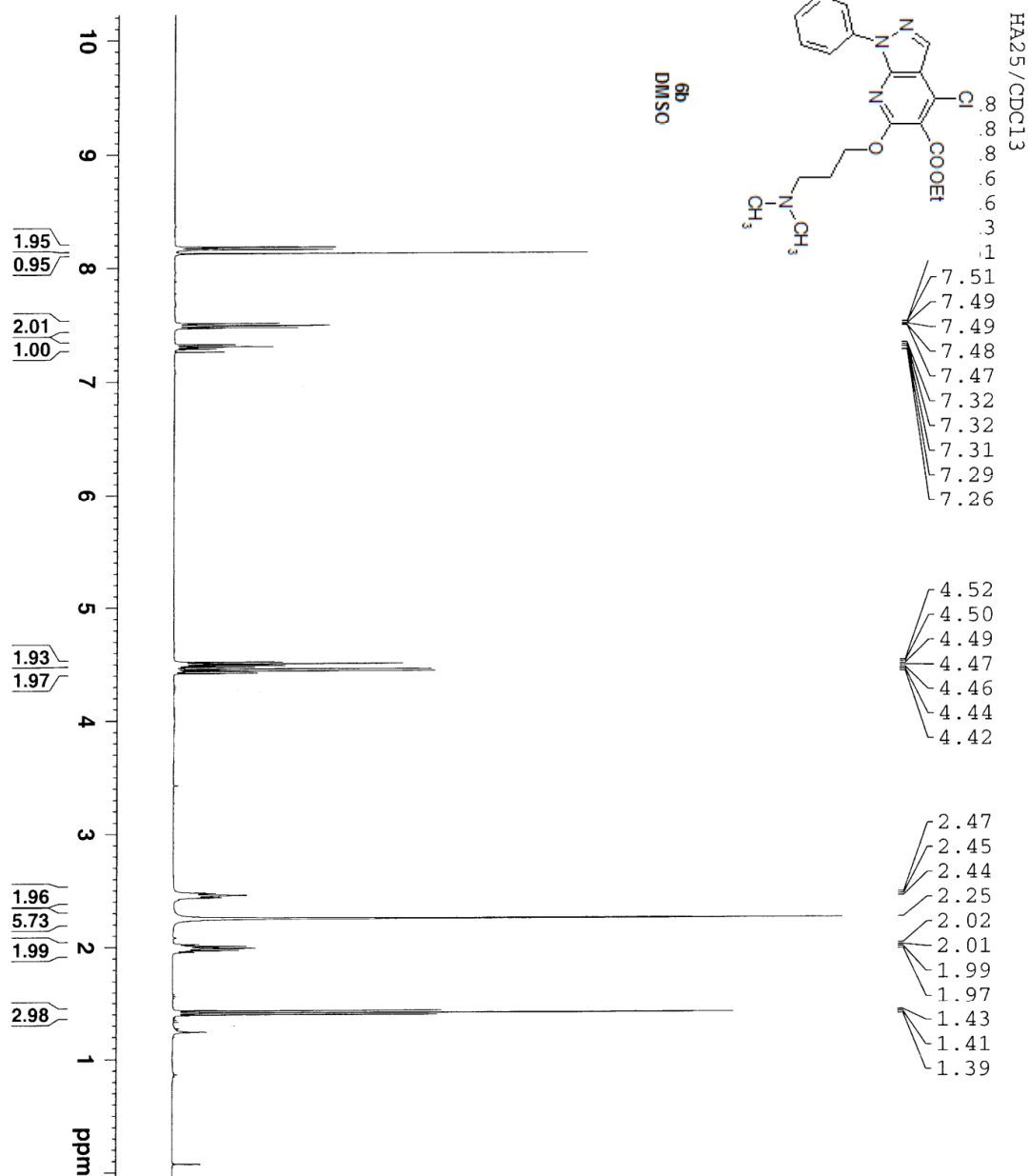
6/26/2012 2:56:48 PM

D:\ThermoData2012\Holzer\HA27.RAW



Tafel 6a.5

Tafel 6b.1



Current Data Parameters
NAME HA25
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20120427
Time 7.07
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl₃
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.118579 sec
RG 161
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 297.1 K
D1 5.00000000 sec
TD0 1

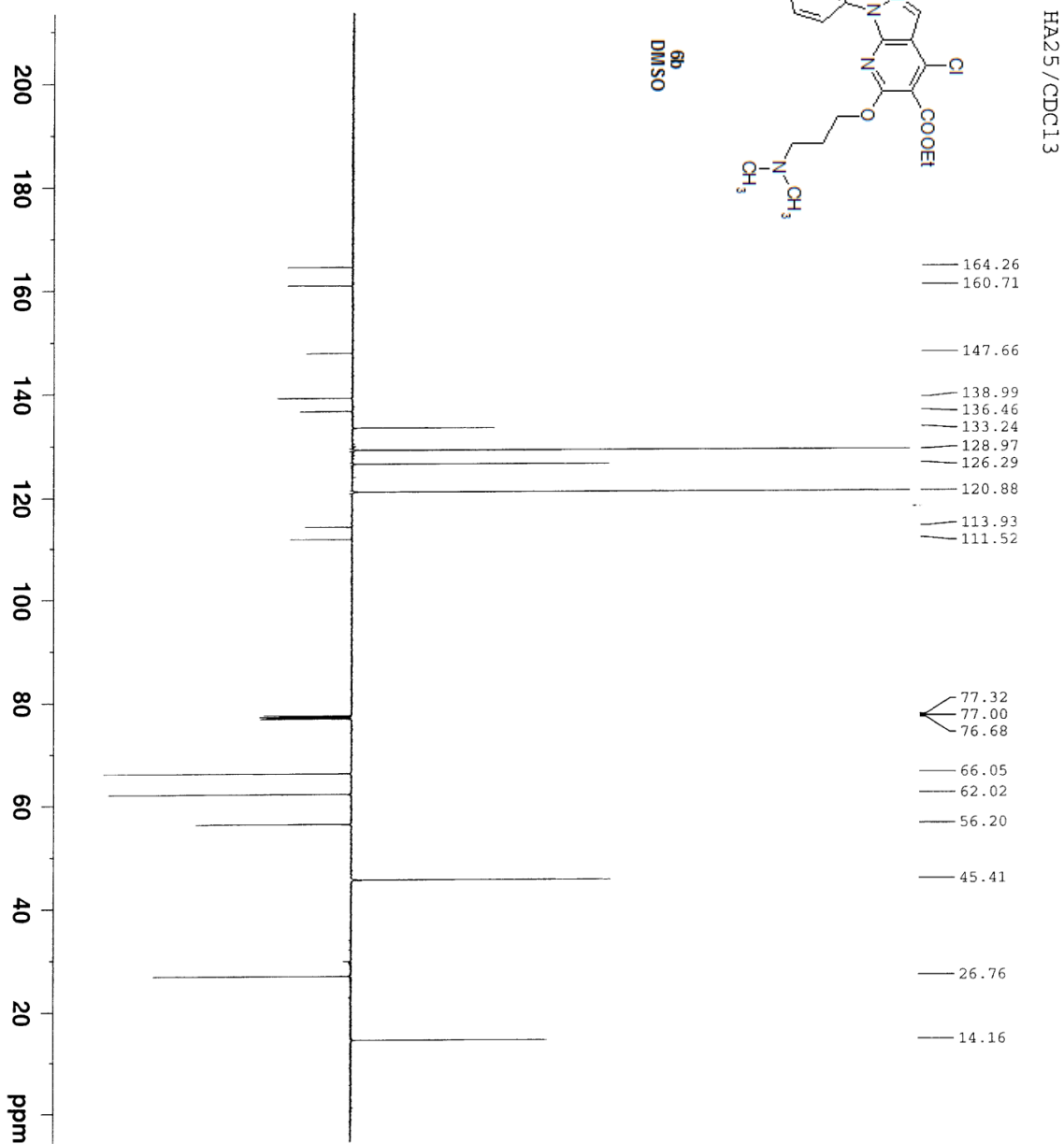
===== CHANNEL f1 =====

NUC1 1H
P1 12.60 usec
PLM1 14.80000019 W
SFO1 400.2328016 MHz

F2 - Processing parameters

SI 65536
SF 400.2300126 MHz
WDW no
SSB no
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

Tafel 6b.2



BRUKER

Current Data Parameters
NAME HA25
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120427
Time 8.35
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG jmod
TD 131072
SOLVENT CDCl₃
NS 1024
DS 4
SMH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9710152 sec
RG 2050
DW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 297.2 K
CNS11 145.0000000
CNS12 1.0000000
D1 2.0000000 sec
D20 0.00689655 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.00 usec
P2 18.00 usec
PLM1 64.00000000 W
SFO1 100.6483803 MHz

==== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PLM2 14.80000019 W
PLM12 0.29008001 W
SFO2 400.2316009 MHz

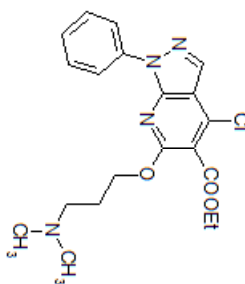
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 100.6379222 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

HA25/CDCl3/15N HMB3

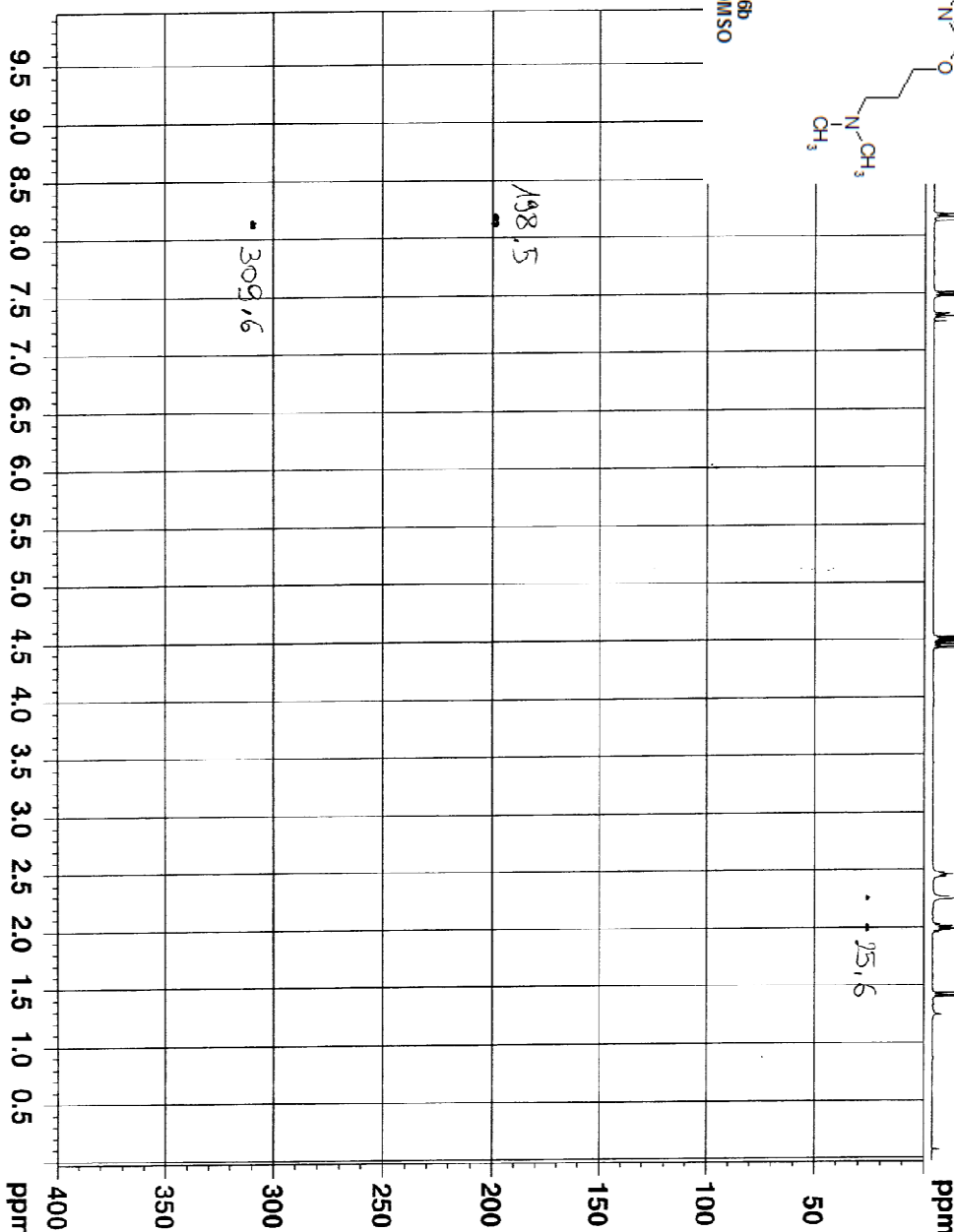


Current Data Parameters
NAME HA25
EXPNO 7
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120427
Time 10.34



6b
DMSO



===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.60 usec
PL 1.00000000 usec
PTW1 14.80000000 usec
SFO1 400.230011 MHz
===== CHANNEL f2 =====
NUC2 15N
P2 15.00 usec
PL 1.00000000 usec
PTW2 40.5600650 MHz
SFO2
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPMAX1 SWSQ10.100
GPMAX2 SWSQ10.100
GPMAX3 SWSQ10.100
GPR2 30.00 %
GPR3 30.00 %
GPR4 50.10 %
P16 1000.00 usec
F1 - Acquisition parameters
TD 156
SFO1 40.560065 MHz
SFO2 153.000000 MHz
SFO3 400.014 MHz
SFO4 400.014 MHz
P16 1000.00 usec
F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 400.230012 MHz
SFO 400.230012 MHz
SINE SINE
LE 0 Hz
CE 0 Hz
FC 1.00
F1 - Recoupling parameters
F1 1.00
F2 1.00
F3 1.00
F4 1.00
F5 1.00
F6 1.00
F7 1.00
F8 1.00
F9 1.00
F10 1.00
F11 1.00
F12 1.00
F13 1.00
F14 1.00
F15 1.00
F16 1.00
F17 1.00
F18 1.00
F19 1.00
F20 1.00
F21 1.00
F22 1.00
F23 1.00
F24 1.00
F25 1.00
F26 1.00
F27 1.00
F28 1.00
F29 1.00
F30 1.00
F31 1.00
F32 1.00
F33 1.00
F34 1.00
F35 1.00
F36 1.00
F37 1.00
F38 1.00
F39 1.00
F40 1.00
F41 1.00
F42 1.00
F43 1.00
F44 1.00
F45 1.00
F46 1.00
F47 1.00
F48 1.00
F49 1.00
F50 1.00
F51 1.00
F52 1.00
F53 1.00
F54 1.00
F55 1.00
F56 1.00
F57 1.00
F58 1.00
F59 1.00
F60 1.00
F61 1.00
F62 1.00
F63 1.00
F64 1.00
F65 1.00
F66 1.00
F67 1.00
F68 1.00
F69 1.00
F70 1.00
F71 1.00
F72 1.00
F73 1.00
F74 1.00
F75 1.00
F76 1.00
F77 1.00
F78 1.00
F79 1.00
F80 1.00
F81 1.00
F82 1.00
F83 1.00
F84 1.00
F85 1.00
F86 1.00
F87 1.00
F88 1.00
F89 1.00
F90 1.00
F91 1.00
F92 1.00
F93 1.00
F94 1.00
F95 1.00
F96 1.00
F97 1.00
F98 1.00
F99 1.00
F100 1.00
F101 1.00
F102 1.00
F103 1.00
F104 1.00
F105 1.00
F106 1.00
F107 1.00
F108 1.00
F109 1.00
F110 1.00
F111 1.00
F112 1.00
F113 1.00
F114 1.00
F115 1.00
F116 1.00
F117 1.00
F118 1.00
F119 1.00
F120 1.00
F121 1.00
F122 1.00
F123 1.00
F124 1.00
F125 1.00
F126 1.00
F127 1.00
F128 1.00
F129 1.00
F130 1.00
F131 1.00
F132 1.00
F133 1.00
F134 1.00
F135 1.00
F136 1.00
F137 1.00
F138 1.00
F139 1.00
F140 1.00
F141 1.00
F142 1.00
F143 1.00
F144 1.00
F145 1.00
F146 1.00
F147 1.00
F148 1.00
F149 1.00
F150 1.00
F151 1.00
F152 1.00
F153 1.00
F154 1.00
F155 1.00
F156 1.00
F157 1.00
F158 1.00
F159 1.00
F160 1.00
F161 1.00
F162 1.00
F163 1.00
F164 1.00
F165 1.00
F166 1.00
F167 1.00
F168 1.00
F169 1.00
F170 1.00
F171 1.00
F172 1.00
F173 1.00
F174 1.00
F175 1.00
F176 1.00
F177 1.00
F178 1.00
F179 1.00
F180 1.00
F181 1.00
F182 1.00
F183 1.00
F184 1.00
F185 1.00
F186 1.00
F187 1.00
F188 1.00
F189 1.00
F190 1.00
F191 1.00
F192 1.00
F193 1.00
F194 1.00
F195 1.00
F196 1.00
F197 1.00
F198 1.00
F199 1.00
F200 1.00
F201 1.00
F202 1.00
F203 1.00
F204 1.00
F205 1.00
F206 1.00
F207 1.00
F208 1.00
F209 1.00
F210 1.00
F211 1.00
F212 1.00
F213 1.00
F214 1.00
F215 1.00
F216 1.00
F217 1.00
F218 1.00
F219 1.00
F220 1.00
F221 1.00
F222 1.00
F223 1.00
F224 1.00
F225 1.00
F226 1.00
F227 1.00
F228 1.00
F229 1.00
F230 1.00
F231 1.00
F232 1.00
F233 1.00
F234 1.00
F235 1.00
F236 1.00
F237 1.00
F238 1.00
F239 1.00
F240 1.00
F241 1.00
F242 1.00
F243 1.00
F244 1.00
F245 1.00
F246 1.00
F247 1.00
F248 1.00
F249 1.00
F250 1.00
F251 1.00
F252 1.00
F253 1.00
F254 1.00
F255 1.00
F256 1.00
F257 1.00
F258 1.00
F259 1.00
F260 1.00
F261 1.00
F262 1.00
F263 1.00
F264 1.00
F265 1.00
F266 1.00
F267 1.00
F268 1.00
F269 1.00
F270 1.00
F271 1.00
F272 1.00
F273 1.00
F274 1.00
F275 1.00
F276 1.00
F277 1.00
F278 1.00
F279 1.00
F280 1.00
F281 1.00
F282 1.00
F283 1.00
F284 1.00
F285 1.00
F286 1.00
F287 1.00
F288 1.00
F289 1.00
F290 1.00
F291 1.00
F292 1.00
F293 1.00
F294 1.00
F295 1.00
F296 1.00
F297 1.00
F298 1.00
F299 1.00
F300 1.00
F301 1.00
F302 1.00
F303 1.00
F304 1.00
F305 1.00
F306 1.00
F307 1.00
F308 1.00
F309 1.00
F310 1.00
F311 1.00
F312 1.00
F313 1.00
F314 1.00
F315 1.00
F316 1.00
F317 1.00
F318 1.00
F319 1.00
F320 1.00
F321 1.00
F322 1.00
F323 1.00
F324 1.00
F325 1.00
F326 1.00
F327 1.00
F328 1.00
F329 1.00
F330 1.00
F331 1.00
F332 1.00
F333 1.00
F334 1.00
F335 1.00
F336 1.00
F337 1.00
F338 1.00
F339 1.00
F340 1.00
F341 1.00
F342 1.00
F343 1.00
F344 1.00
F345 1.00
F346 1.00
F347 1.00
F348 1.00
F349 1.00
F350 1.00
F351 1.00
F352 1.00
F353 1.00
F354 1.00
F355 1.00
F356 1.00
F357 1.00
F358 1.00
F359 1.00
F360 1.00
F361 1.00
F362 1.00
F363 1.00
F364 1.00
F365 1.00
F366 1.00
F367 1.00
F368 1.00
F369 1.00
F370 1.00
F371 1.00
F372 1.00
F373 1.00
F374 1.00
F375 1.00
F376 1.00
F377 1.00
F378 1.00
F379 1.00
F380 1.00
F381 1.00
F382 1.00
F383 1.00
F384 1.00
F385 1.00
F386 1.00
F387 1.00
F388 1.00
F389 1.00
F390 1.00
F391 1.00
F392 1.00
F393 1.00
F394 1.00
F395 1.00
F396 1.00
F397 1.00
F398 1.00
F399 1.00
F400 1.00
F401 1.00
F402 1.00
F403 1.00
F404 1.00
F405 1.00
F406 1.00
F407 1.00
F408 1.00
F409 1.00
F410 1.00
F411 1.00
F412 1.00
F413 1.00
F414 1.00
F415 1.00
F416 1.00
F417 1.00
F418 1.00
F419 1.00
F420 1.00
F421 1.00
F422 1.00
F423 1.00
F424 1.00
F425 1.00
F426 1.00
F427 1.00
F428 1.00
F429 1.00
F430 1.00
F431 1.00
F432 1.00
F433 1.00
F434 1.00
F435 1.00
F436 1.00
F437 1.00
F438 1.00
F439 1.00
F440 1.00
F441 1.00
F442 1.00
F443 1.00
F444 1.00
F445 1.00
F446 1.00
F447 1.00
F448 1.00
F449 1.00
F450 1.00
F451 1.00
F452 1.00
F453 1.00
F454 1.00
F455 1.00
F456 1.00
F457 1.00
F458 1.00
F459 1.00
F460 1.00
F461 1.00
F462 1.00
F463 1.00
F464 1.00
F465 1.00
F466 1.00
F467 1.00
F468 1.00
F469 1.00
F470 1.00
F471 1.00
F472 1.00
F473 1.00
F474 1.00
F475 1.00
F476 1.00
F477 1.00
F478 1.00
F479 1.00
F480 1.00
F481 1.00
F482 1.00
F483 1.00
F484 1.00
F485 1.00
F486 1.00
F487 1.00
F488 1.00
F489 1.00
F490 1.00
F491 1.00
F492 1.00
F493 1.00
F494 1.00
F495 1.00
F496 1.00
F497 1.00
F498 1.00
F499 1.00
F500 1.00
F501 1.00
F502 1.00
F503 1.00
F504 1.00
F505 1.00
F506 1.00
F507 1.00
F508 1.00
F509 1.00
F510 1.00
F511 1.00
F512 1.00
F513 1.00
F514 1.00
F515 1.00
F516 1.00
F517 1.00
F518 1.00
F519 1.00
F520 1.00
F521 1.00
F522 1.00
F523 1.00
F524 1.00
F525 1.00
F526 1.00
F527 1.00
F528 1.00
F529 1.00
F530 1.00
F531 1.00
F532 1.00
F533 1.00
F534 1.00
F535 1.00
F536 1.00
F537 1.00
F538 1.00
F539 1.00
F540 1.00
F541 1.00
F542 1.00
F543 1.00
F544 1.00
F545 1.00
F546 1.00
F547 1.00
F548 1.00
F549 1.00
F550 1.00
F551 1.00
F552 1.00
F553 1.00
F554 1.00
F555 1.00
F556 1.00
F557 1.00
F558 1.00
F559 1.00
F560 1.00
F561 1.00
F562 1.00
F563 1.00
F564 1.00
F565 1.00
F566 1.00
F567 1.00
F568 1.00
F569 1.00
F570 1.00
F571 1.00
F572 1.00
F573 1.00
F574 1.00
F575 1.00
F576 1.00
F577 1.00
F578 1.00
F579 1.00
F580 1.00
F581 1.00
F582 1.00
F583 1.00
F584 1.00
F585 1.00
F586 1.00
F587 1.00
F588 1.00
F589 1.00
F590 1.00
F591 1.00
F592 1.00
F593 1.00
F594 1.00
F595 1.00
F596 1.00
F597 1.00
F598 1.00
F599 1.00
F600 1.00
F601 1.00
F602 1.00
F603 1.00
F604 1.00
F605 1.00
F606 1.00
F607 1.00
F608 1.00
F609 1.00
F610 1.00
F611 1.00
F612 1.00
F613 1.00
F614 1.00
F615 1.00
F616 1.00
F617 1.00
F618 1.00
F619 1.00
F620 1.00
F621 1.00
F622 1.00
F623 1.00
F624 1.00
F625 1.00
F626 1.00
F627 1.00
F628 1.00
F629 1.00
F630 1.00
F631 1.00
F632 1.00
F633 1.00
F634 1.00
F635 1.00
F636 1.00
F637 1.00
F638 1.00
F639 1.00
F640 1.00
F641 1.00
F642 1.00
F643 1.00
F644 1.00
F645 1.00
F646 1.00
F647 1.00
F648 1.00
F649 1.00
F650 1.00
F651 1.00
F652 1.00
F653 1.00
F654 1.00
F655 1.00
F656 1.00
F657 1.00
F658 1.00
F659 1.00
F660 1.00
F661 1.00
F662 1.00
F663 1.00
F664 1.00
F665 1.00
F666 1.00
F667 1.00
F668 1.00
F669 1.00
F670 1.00
F671 1.00
F672 1.00
F673 1.00
F674 1.00
F675 1.00
F676 1.00
F677 1.00
F678 1.00
F679 1.00
F680 1.00
F681 1.00
F682 1.00
F683 1.00
F684 1.00
F685 1.00
F686 1.00
F687 1.00
F688 1.00
F689 1.00
F690 1.00
F691 1.00
F692 1.00
F693 1.00
F694 1.00
F695 1.00
F696 1.00
F697 1.00
F698 1.00
F699 1.00
F700 1.00
F701 1.00
F702 1.00
F703 1.00
F704 1.00
F705 1.00
F706 1.00
F707 1.00
F708 1.00
F709 1.00
F710 1.00
F711 1.00
F712 1.00
F713 1.00
F714 1.00
F715 1.00
F716 1.00
F717 1.00
F718 1.00
F719 1.00
F720 1.00
F721 1.00
F722 1.00
F723 1.00
F724 1.00
F725 1.00
F726 1.00
F727 1.00
F728 1.00
F729 1.00
F730 1.00
F731 1.00
F732 1.00
F733 1.00
F734 1.00
F735 1.00
F736 1.00
F737 1.00
F738 1.00
F739 1.00
F740 1.00
F741 1.00
F742 1.00
F743 1.00
F744 1.00
F745 1.00
F746 1.00
F747 1.00
F748 1.00
F749 1.00
F750 1.00
F751 1.00
F752 1.00
F753 1.00
F754 1.00
F755 1.00
F756 1.00
F757 1.00
F758 1.00
F759 1.00
F760 1.00
F761 1.00
F762 1.00
F763 1.00
F764 1.00
F765 1.00
F766 1.00
F767 1.00
F768 1.00
F769 1.00
F770 1.00
F771 1.00
F772 1.00
F773 1.00
F774 1.00
F775 1.00
F776 1.00
F777 1.00
F778 1.00
F779 1.00
F780 1.00
F781 1.00
F782 1.00
F783 1.00
F784 1.00
F785 1.00
F786 1.00
F787 1.00
F788 1.00
F789 1.00
F790 1.00
F791 1.00
F792 1.00
F793 1.00
F794 1.00
F795 1.00
F796 1.00
F797 1.00
F798 1.00
F799 1.00
F800 1.00
F801 1.00
F802 1.00
F803 1.00
F804 1.00
F805 1.00
F806 1.00
F807 1.00
F808 1.00
F809 1.00
F810 1.00
F811 1.00
F812 1.00
F813 1.00
F814 1.00
F815 1.00
F816 1.00
F817 1.00
F818 1.00
F819 1.00
F820 1.00
F821 1.00
F822 1.00
F823 1.00
F824 1.00
F825 1.00
F826 1.00
F827 1.00
F828 1.00
F829 1.00
F830 1.00
F831 1.00
F832 1.00
F833 1.00
F834 1.00
F835 1.00
F836 1.00
F837 1.00
F838 1.00
F839 1.00
F840 1.00
F841 1.00
F842 1.00
F843 1.00
F844 1.00
F845 1.00
F846 1.00
F847 1.00
F848 1.00
F849 1.00
F850 1.00
F851 1.00
F852 1.00
F853 1.00
F854 1.00
F855 1.00
F856 1.00
F857 1.00
F858 1.00
F859 1.00
F860 1.00
F861 1.00
F862 1.00
F863 1.00
F864 1.00
F865 1.00
F866 1.00
F867 1.00
F868 1.00
F869 1.00
F870 1.00
F871 1.00
F872 1.00
F873 1.00
F874 1.00
F875 1.00
F876 1.00
F877 1.00
F878 1.00
F879 1.00
F880 1.00
F881 1.00
F882 1.00
F883 1.00
F884 1.00
F885 1.00
F886 1.00
F887 1.00
F888 1.00
F889 1.00
F890 1.00
F891 1.00
F892 1.00
F893 1.00
F894 1.00
F895 1.00
F896 1.00
F897 1.00
F898 1.00
F899 1.00
F900 1.00
F901 1.00
F902 1.00
F903 1.00
F904 1.00
F905 1.00
F906 1.00
F907 1.00
F908 1.00
F909 1.00
F910 1.00
F911 1.00
F912 1.00
F913 1.00
F914 1.00
F915 1.00
F916 1.00
F917 1.00
F918 1.00
F919 1.00
F920 1.00
F921 1.00
F922 1.00
F923 1.00
F924 1.00
F925 1.00
F926 1.00
F927 1.00
F928 1.00
F929 1.00
F930 1.00
F931 1.00
F932 1.00
F933 1.00
F934 1.00
F935 1.00
F936 1.00
F937 1.00
F938 1.00
F939 1.00
F940 1.00
F941 1.00
F942 1.00
F943 1.00
F944 1.00
F945 1.00
F946 1.00
F947 1.00
F948 1.00
F949 1.00
F950 1.00
F951 1.00
F952 1.00
F953 1.00
F954 1.00
F955 1.00
F956 1.00
F957 1.00
F958 1.00
F959 1.00
F960 1.00
F961 1.00
F962 1.00
F963 1.00
F964 1.00
F965 1.00
F966 1.00
F967 1.00
F968 1.00
F969 1.00
F970 1.00
F971 1.00
F972 1.00
F973 1.00
F974 1.00
F975 1.00
F976 1.00
F977 1.00
F978 1.00
F979 1.00
F980 1.00
F981 1.00
F982 1.00
F983 1.00
F984 1.00
F985 1.00
F986 1.00
F987 1.00
F988 1.00
F989 1.00
F990 1.00
F991 1.00
F992 1.00
F993 1.00
F994 1.00
F995 1.00
F996 1.00
F997 1.00
F998 1.00
F999 1.00
F1000 1.00
F1001 1.00
F1002 1.00
F1003 1.00
F1004 1.00
F1005 1.00
F1006 1.00
F1007 1.00
F1008 1.00
F1009 1.00
F1010 1.00
F1011 1.00
F1012 1.00
F1013 1.00
F1014 1.00
F1015 1.00
F1016 1.00
F1017 1.00
F1018 1.00
F1019 1.00
F1020 1.00
F1021 1.00
F1022 1.00
F1023 1.00
F1024 1.00
F1025 1.00
F1026 1.00
F1027 1.00
F1028 1.00
F1029 1.00
F1030 1.00
F1031 1.00
F1032 1.00
F1033 1.00
F1034 1.00
F1035 1.00
F1036 1.00
F1037 1.00
F1038 1.00
F

Tafel 6b.4

MassenspektrometrieZentrum FakultätChemieUniWien

Analysis Info

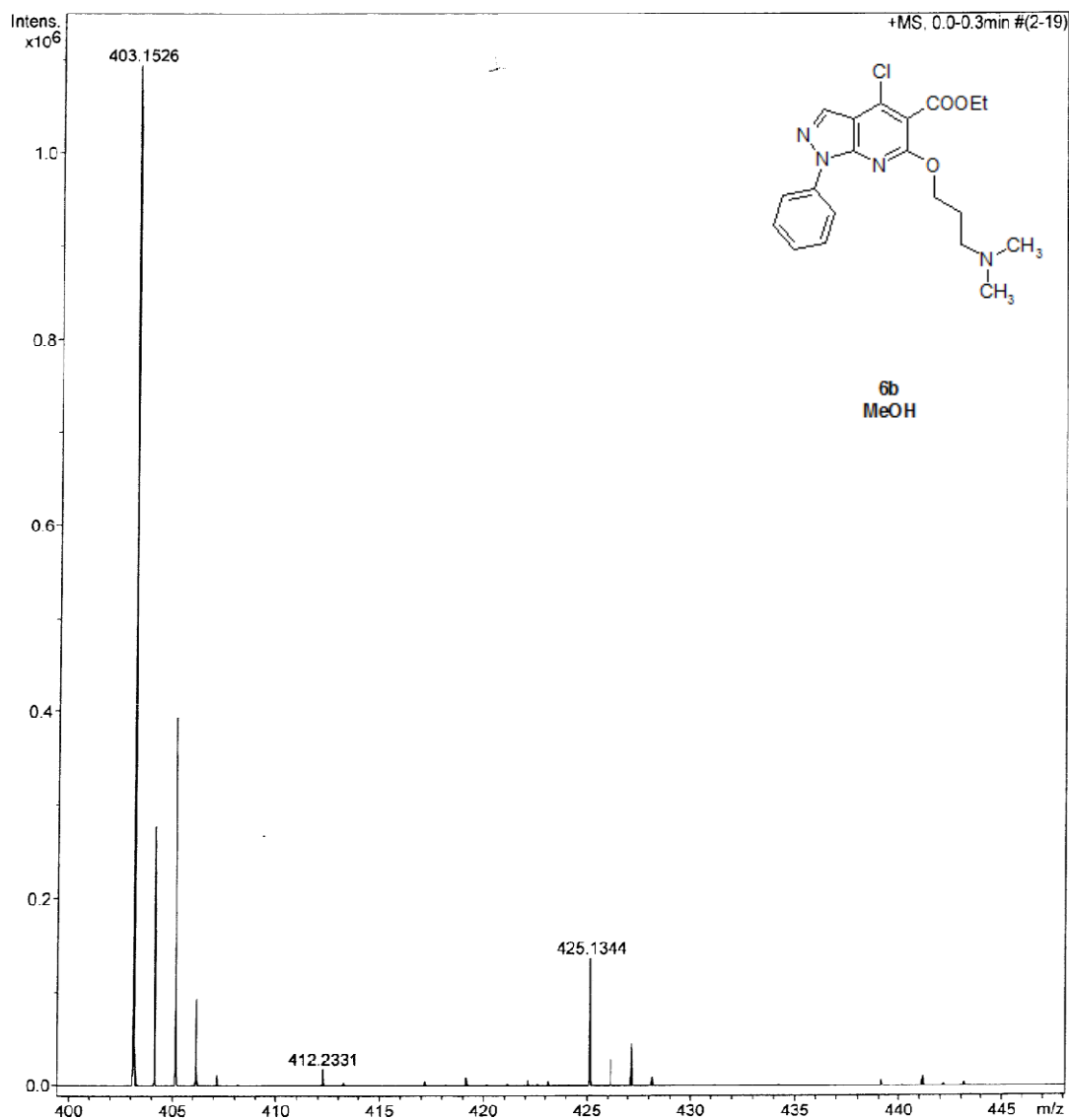
Analysis Name D:\Data\MS_MessService\38491000005.d
Method tune_low_neg_16_05_12.m
Sample Name HA25
Auftraggeber/Com Al-Qasim

Acquisition Date 6/13/2012 10:24:05 AM

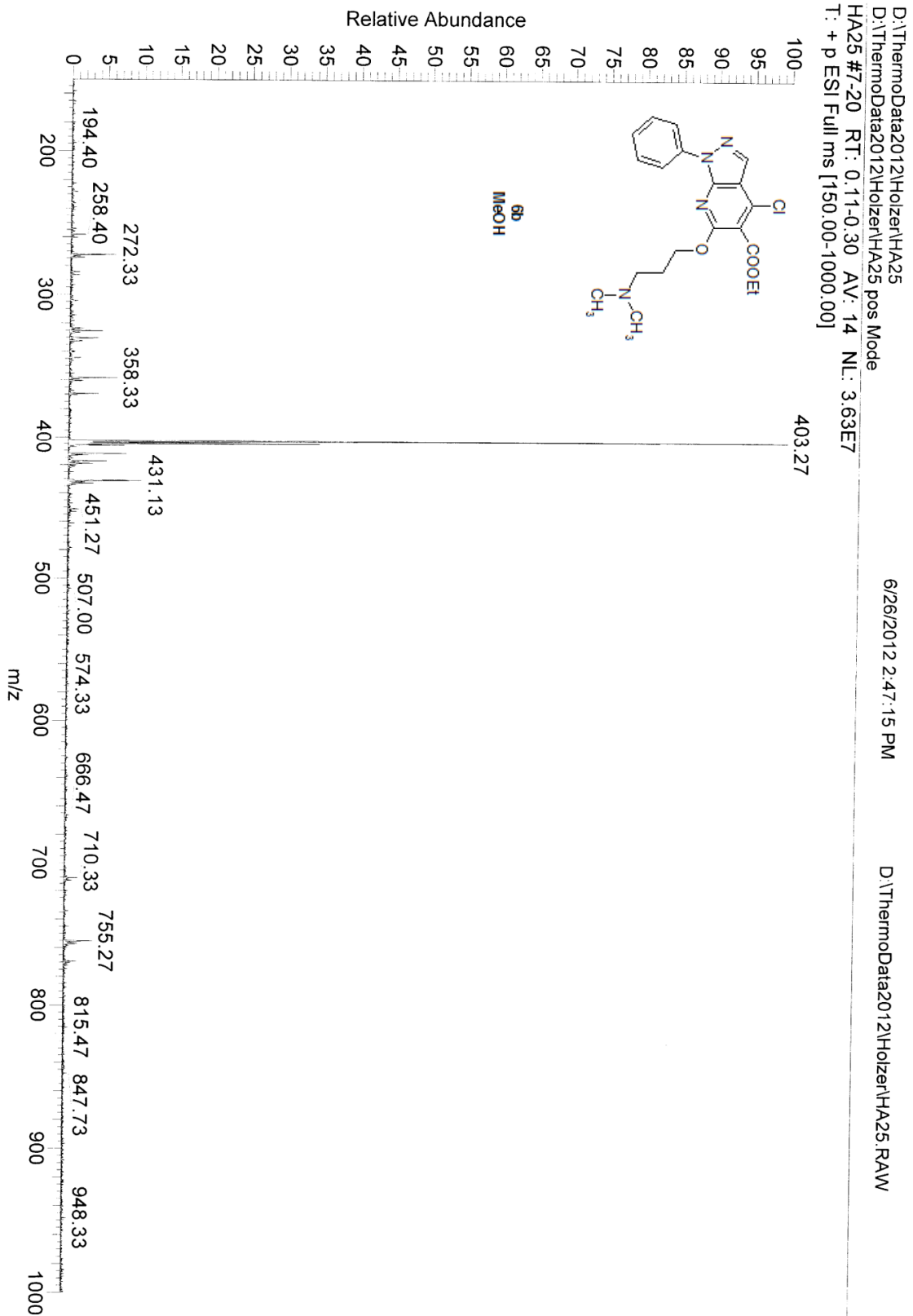
Operator phu
Instrument maXis

+/-5ppm

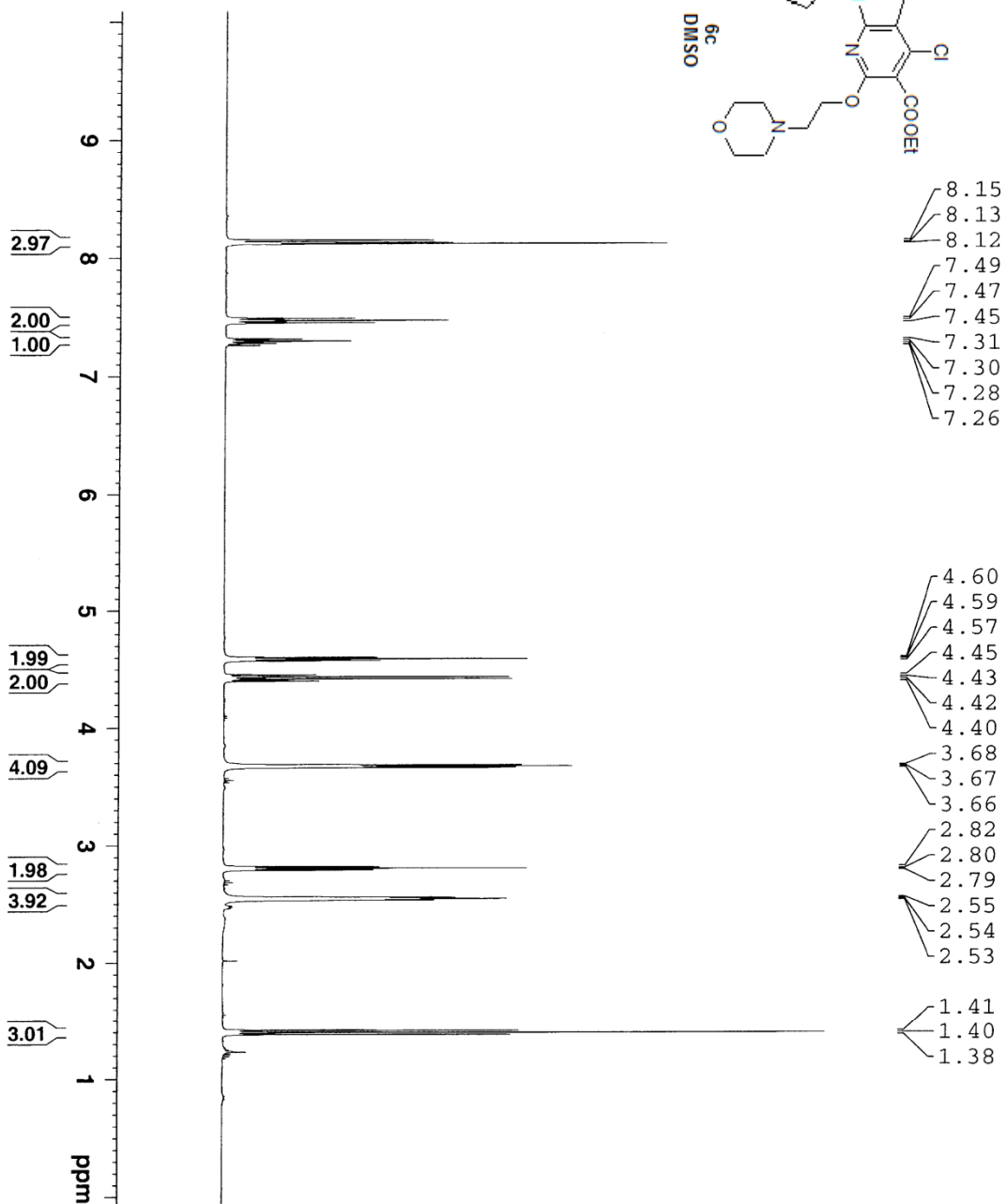
MeOH/ACN



Tafel 6b.5



Tafel 6c.1



Current Data Parameters
NAME HA23
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120509
Time 0.51

INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2

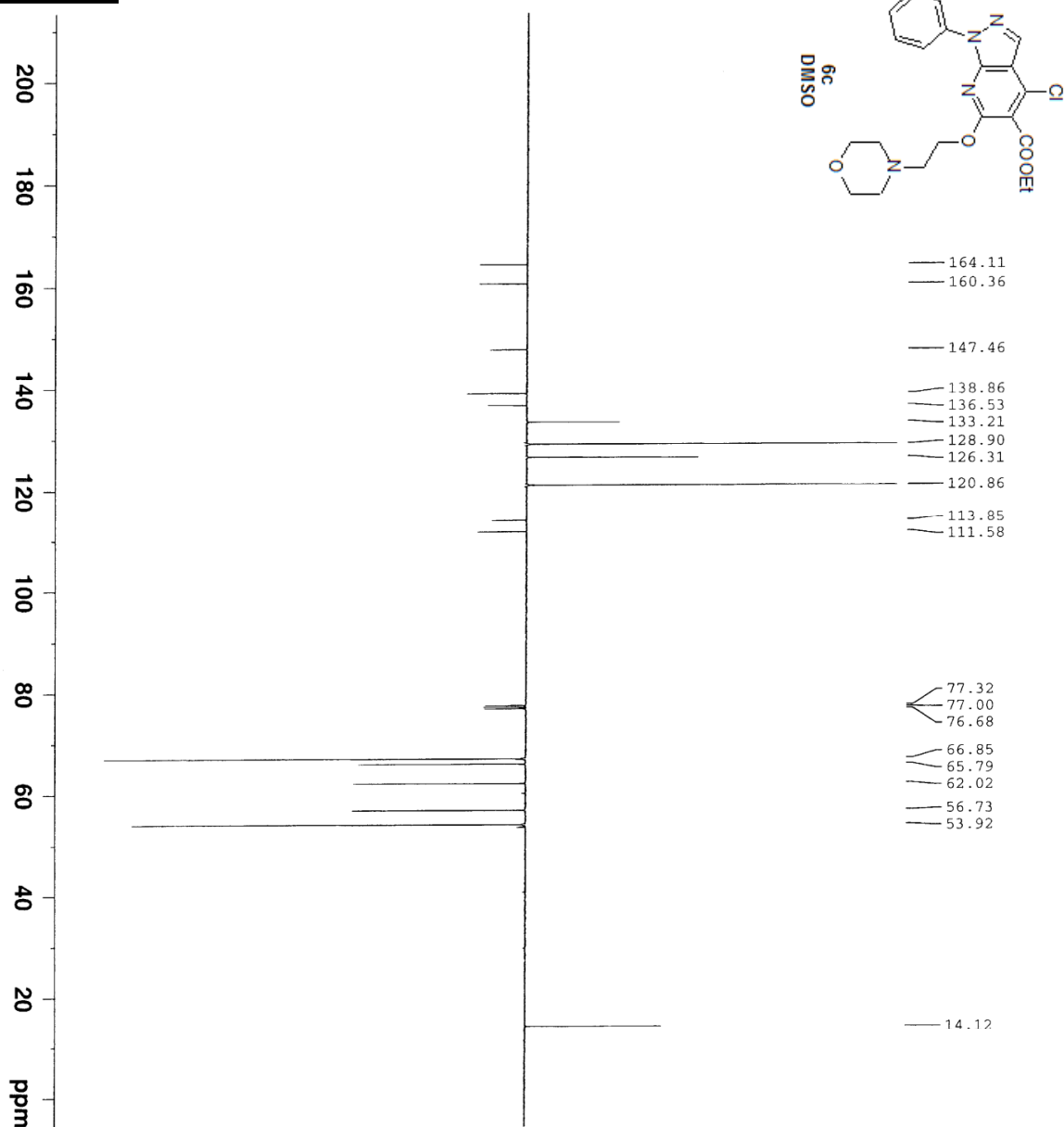
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.118579 sec
RG 40.3

DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 297.2 K
D1 5.0000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.60 usec
PL1 14.8000019 W
SFO1 400.2328016 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300122 MHz
WDW no
SSB 0 Hz
LB 0
GB 0
PC 1.00

Tafel 6c.2



Current Data Parameters

NAME	HA23
EXPNO	2
PROCNO	1

F2 - Acquisition Parameters

Date_	20120509
Time	1.37
INSTRUM	spect
PROBHD	5 mm PABBO BB/
PULPROG	jmod
TD	131072
SOLVENT	CDCl3
NS	512
DS	4
SWH	22058.824 Hz
FIDRES	0.168295 Hz
AQ	2.9710152 sec
RG	2050
DW	22.667 usec
DE	10.00 usec
TE	297.1 K
CNST2	145.0000000
CNST11	1.0000000
D1	2.00000000 sec
D20	0.00689655 sec
TD0	1

===== CHANNEL f1 =====

NUC1	13C
P1	9.00 usec
P2	18.00 usec
PLW1	64.00000000 W
SFO1	100.6483803 MHz

===== CHANNEL f2 =====

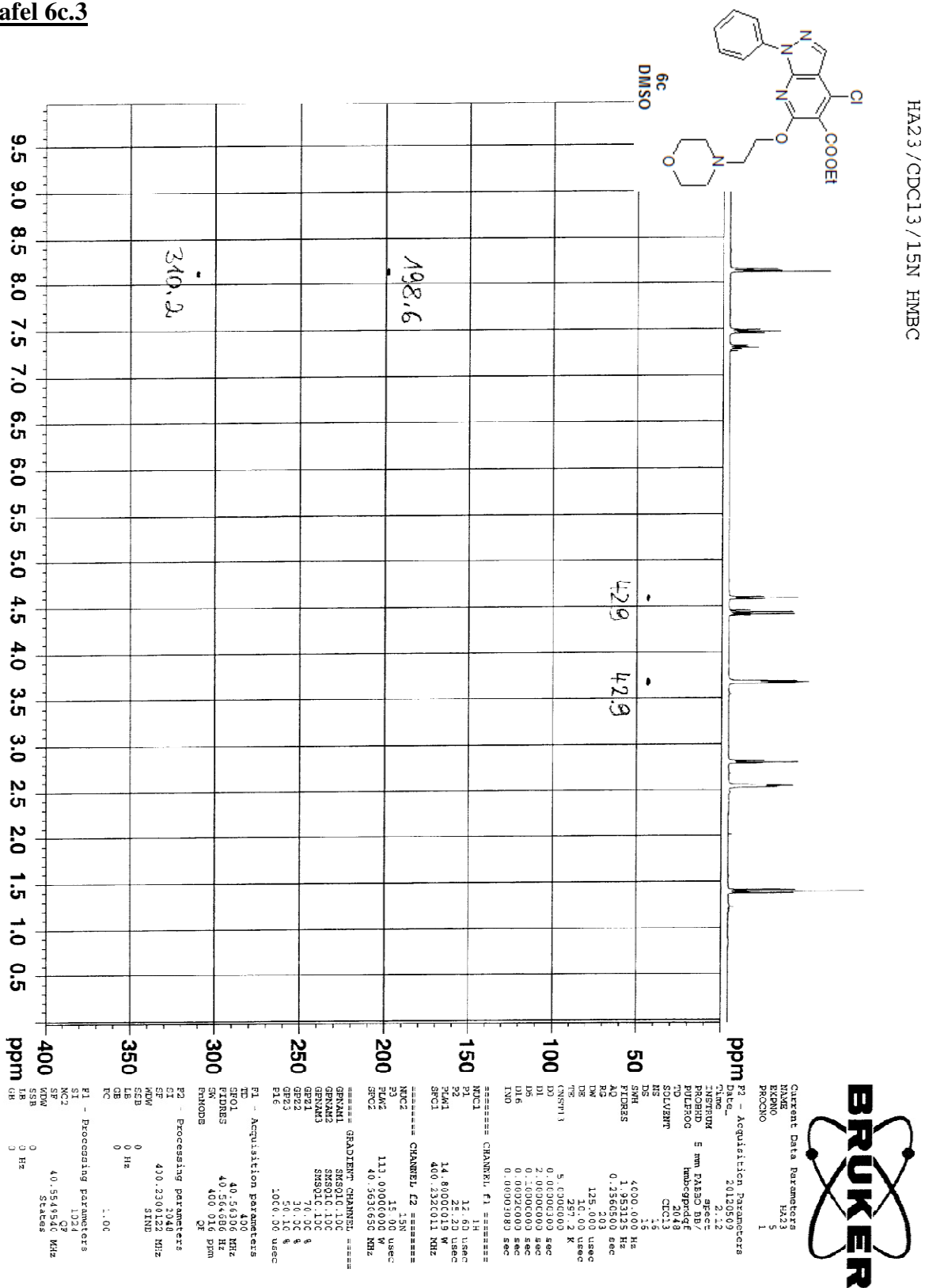
CPDPRG2	waltz16
NUC2	1H
PCPD2	90.00 usec
PLW2	14.80000019 W
PLW12	0.29008001 W
SFO2	400.2316009 MHz

F2 - Processing parameters

SI	65536
SF	100.6379268 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	1.00 Hz
GB	0
PC	1.40



Tafel 6c.3



Tafel 6c.4

MassenspektrometrieZentrum FakultätChemieUniWien

Analysis Info

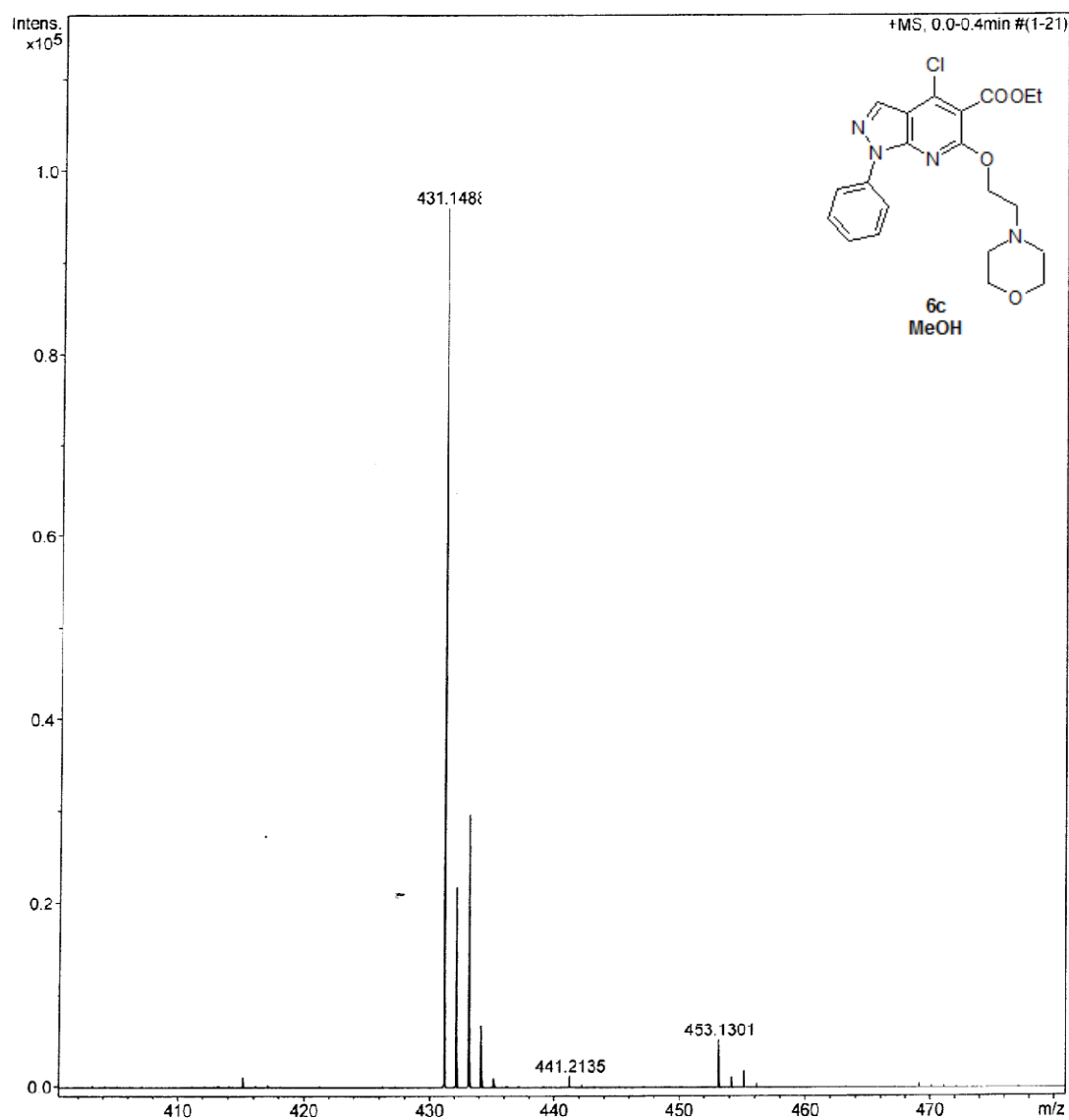
Analysis Name D:\Data\MS_MessService\38491000003.d
Method tune_low_neg_16_05_12.m
Sample Name HA2523
Auftraggeber/Com Al-Qasim

Acquisition Date 6/13/2012 10:13:02 AM

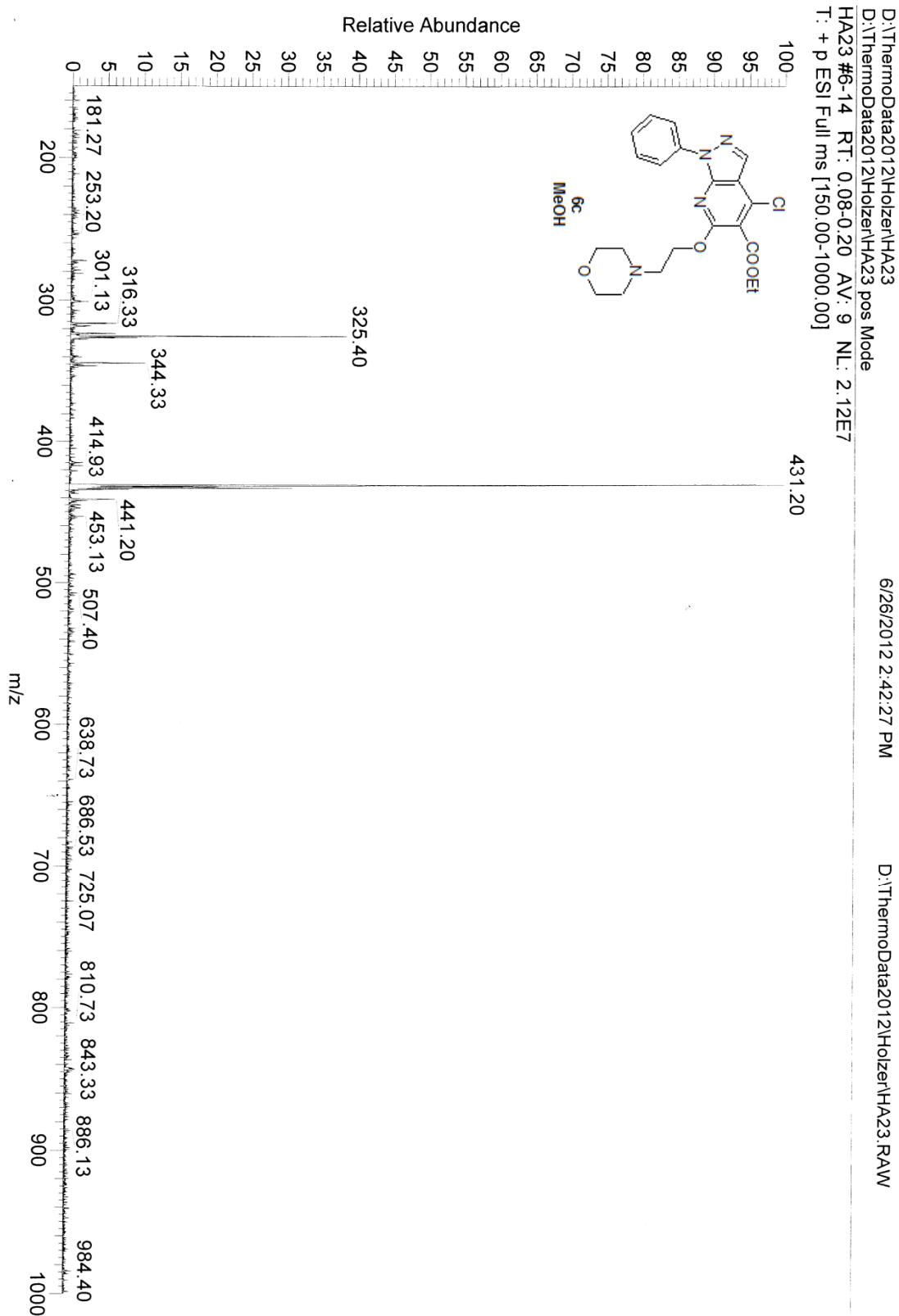
Operator phu
Instrument maXis

+/-5ppm

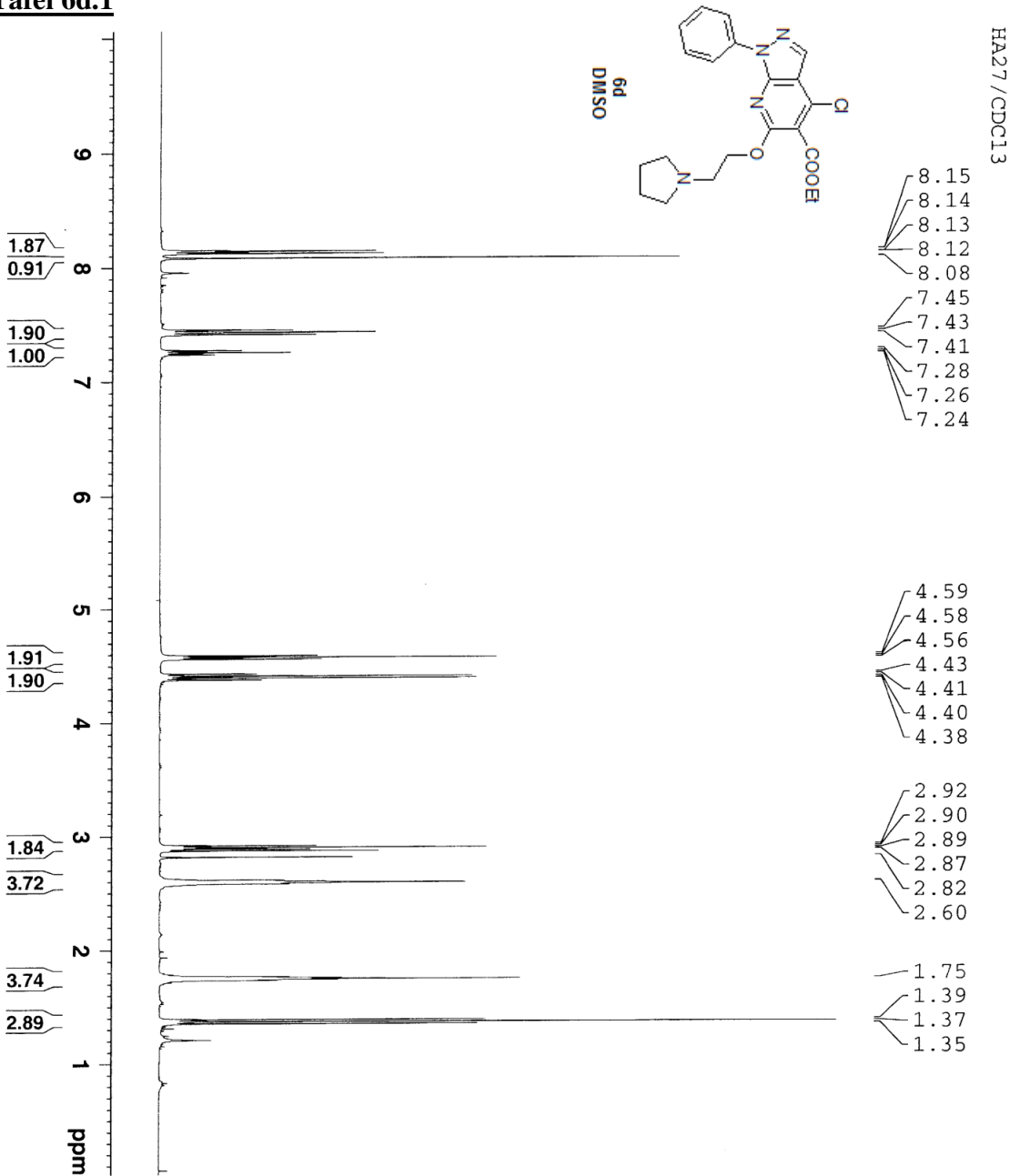
MeOH/ACN



Tafel 6c.5



Tafel 6d.1



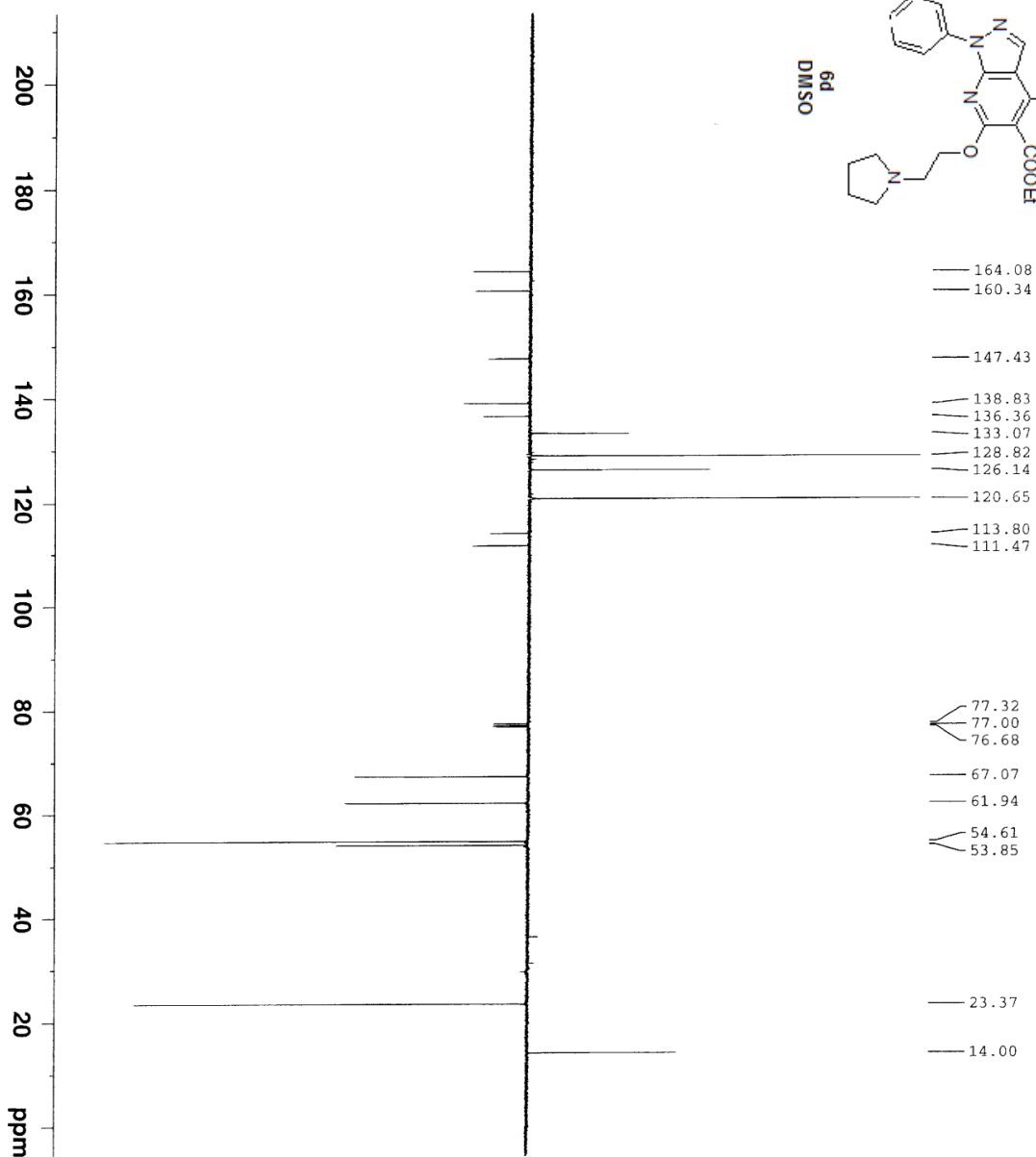
Current Data Parameters
NAME HA27
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120508
Time 15.37
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl₃
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.1118579 sec
RG 18
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 297.1 K
D1 5.00000000 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.60 usec
PLM1 14.80000019 W
SFO1 400.2328016 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300127 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

Tafel 6d.2



Current Data Parameters
NAME HA27
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120508
Time_ 15.41

INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG jmod
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 64
DS 4

SWH 22058.824 Hz
FIDRES 0.168295 Hz
AQ 2.9710152 sec
RG 2050
DW 22.667 usec
DE 10.00 usec
TE 297.2 K

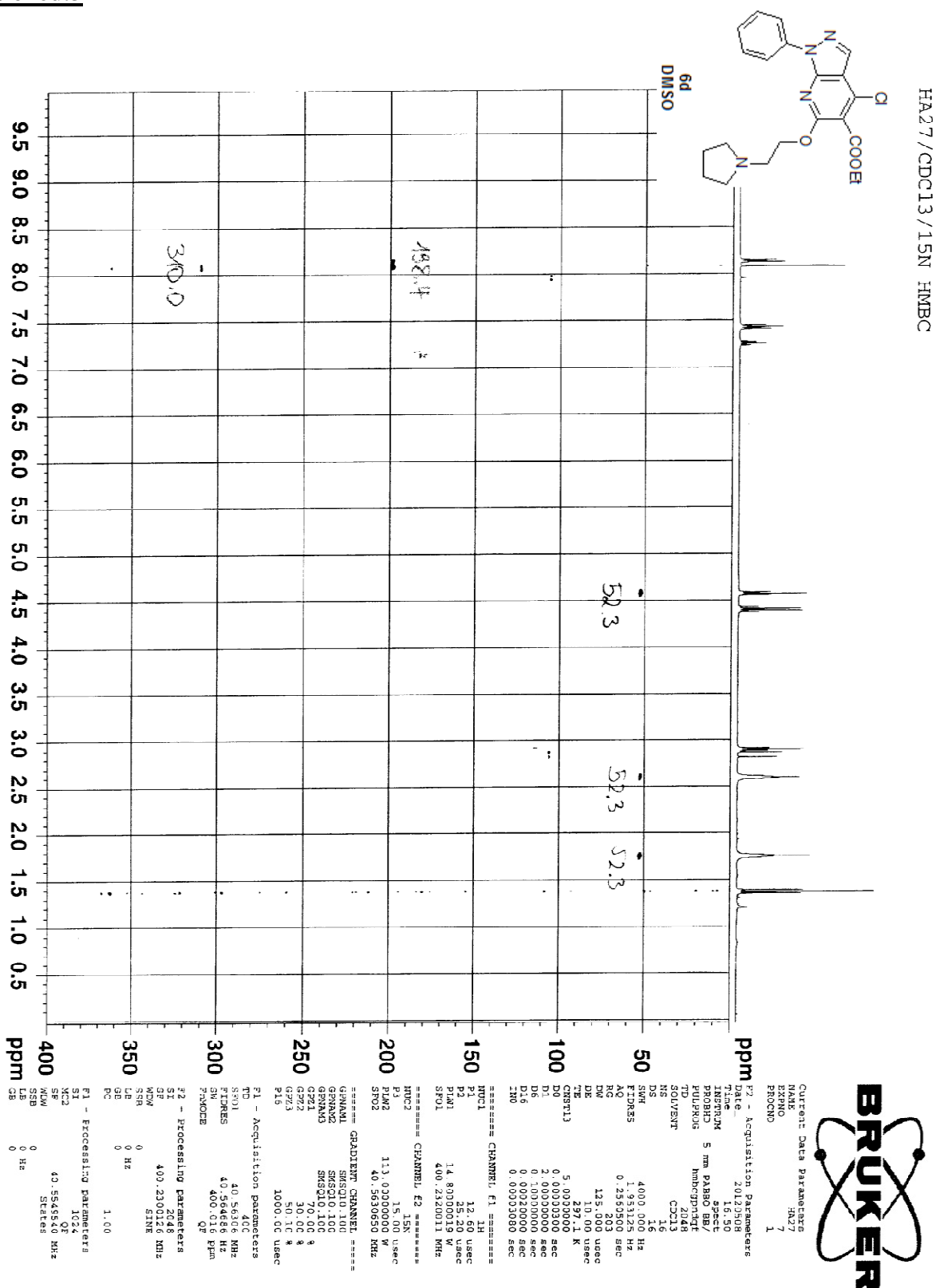
CNST2 145.0000000
CNST11 1.0000000
D1 2.00000000 sec
D20 0.00689655 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.00 usec
P2 18.00 usec
PLM1 64.00000000 W
SFO1 100.6483803 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PLM2 14.80000019 W
PLM12 0.29008001 W
SFO2 400.2316009 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 100.6379312 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Tafel 6d.3



Tafel 6d.4

MassenspektrometrieZentrum FakultätChemieUniWien

Analysis Info

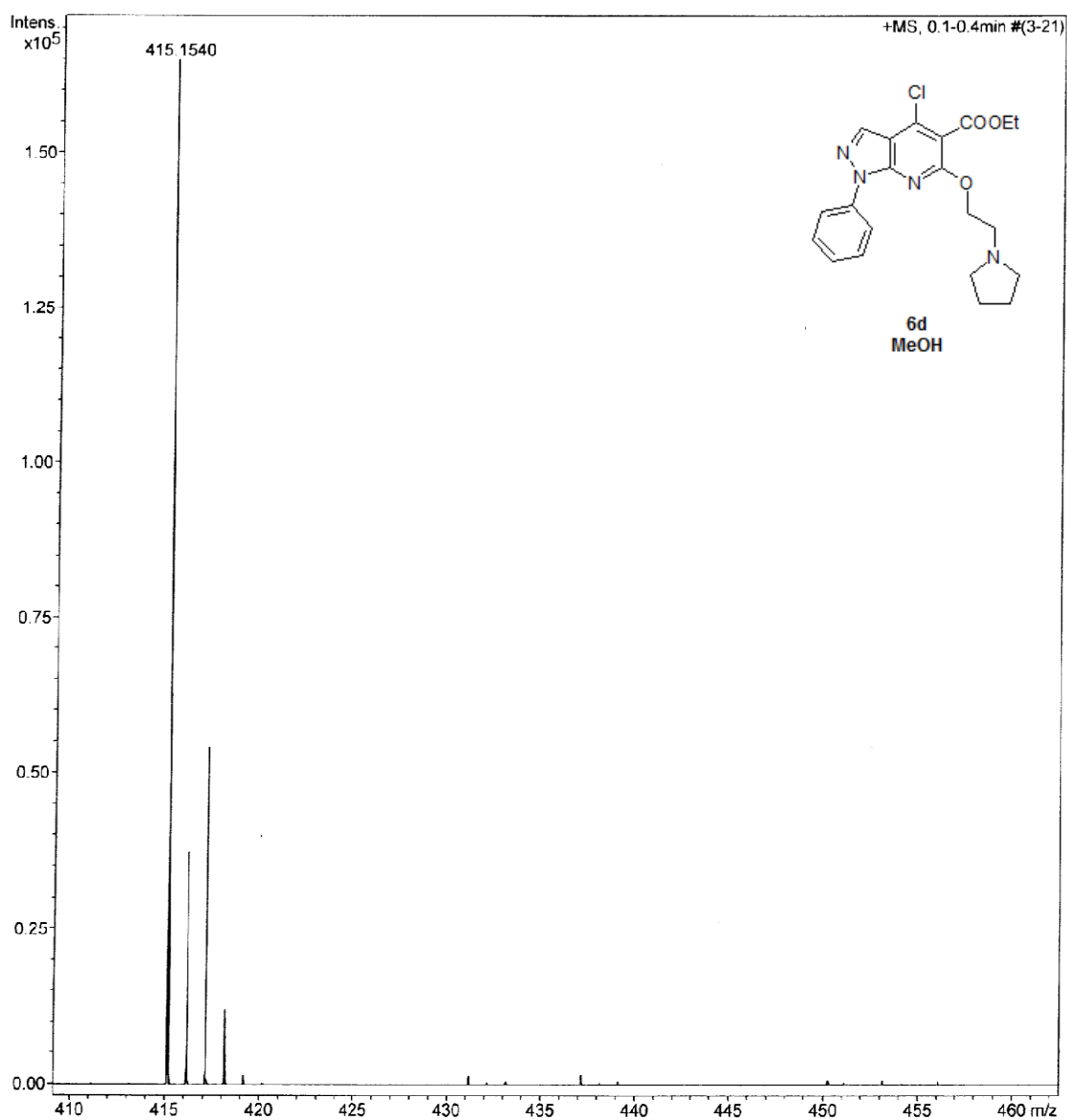
Analysis Name D:\Data\MS_MessService\38493000004.d
Method tune_low_neg_16_05_12.m
Sample Name HA27
Auftraggeber/Com Al-Qasim/Holzer/Pharm

Acquisition Date 6/13/2012 10:58:52 AM

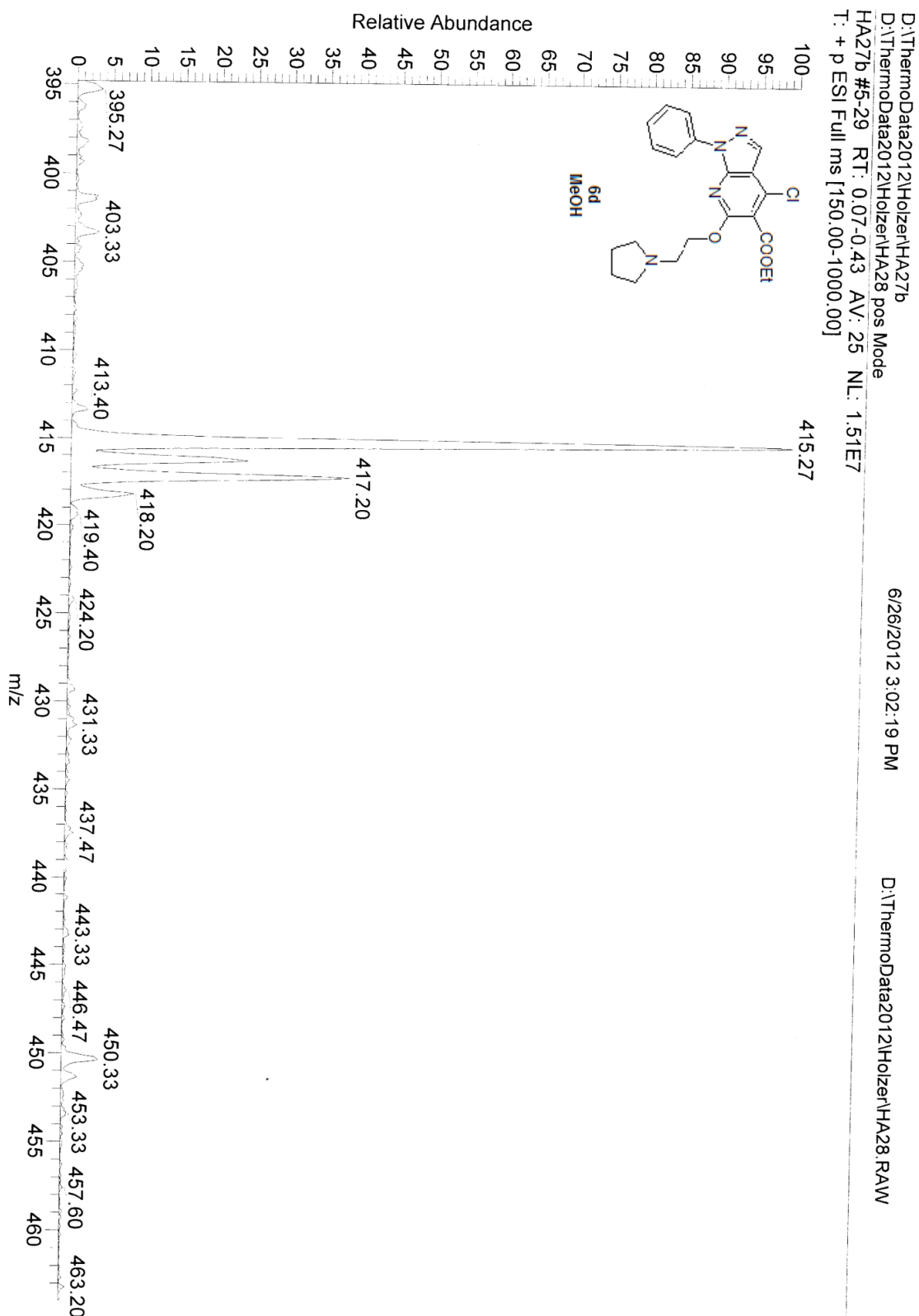
Operator phu
Instrument maXis

+/-5ppm

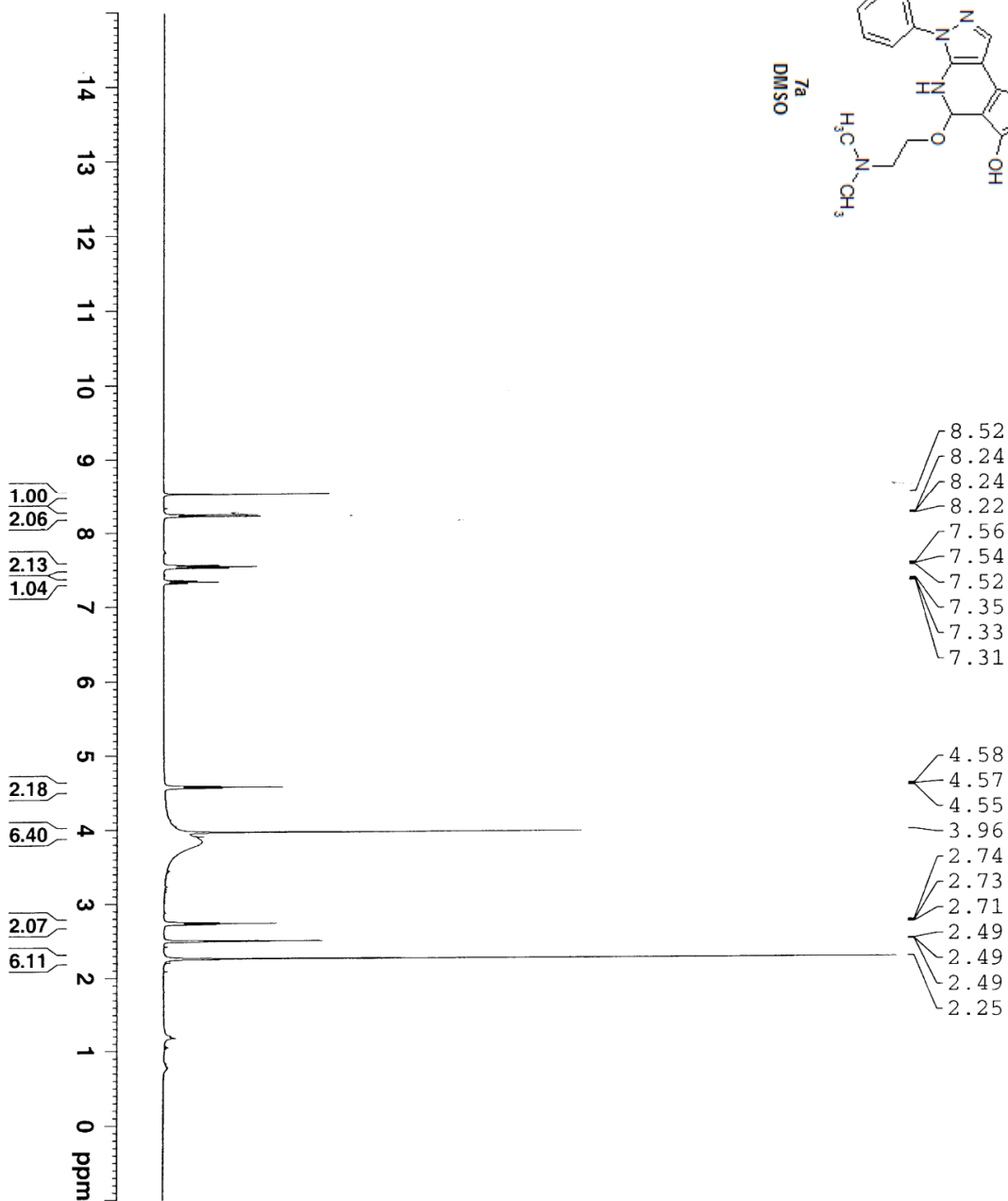
MeOH/ACN



Tafel 6d.5



Tafel 7a.1



BRUKER

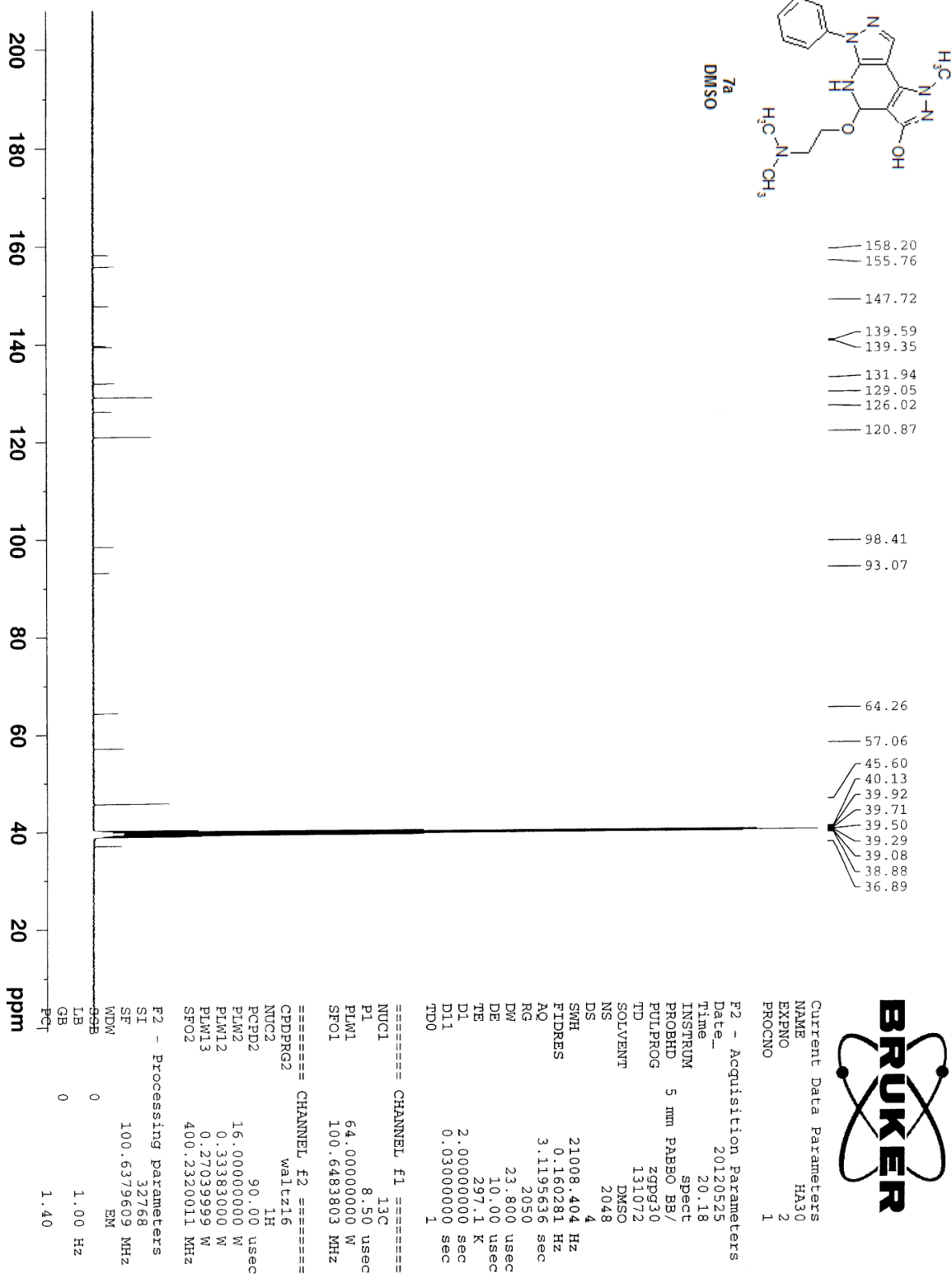
Current Data Parameters
NAME HA30
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120525
Time 19:59
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.118579 sec
RG 144
DM 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 297.2 K
D1 4.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 16.00000000 W
SFO1 400.2328016 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.230098 MHz
WDW no
SSB 0 Hz
LB 0
GB 0
PC 1.00

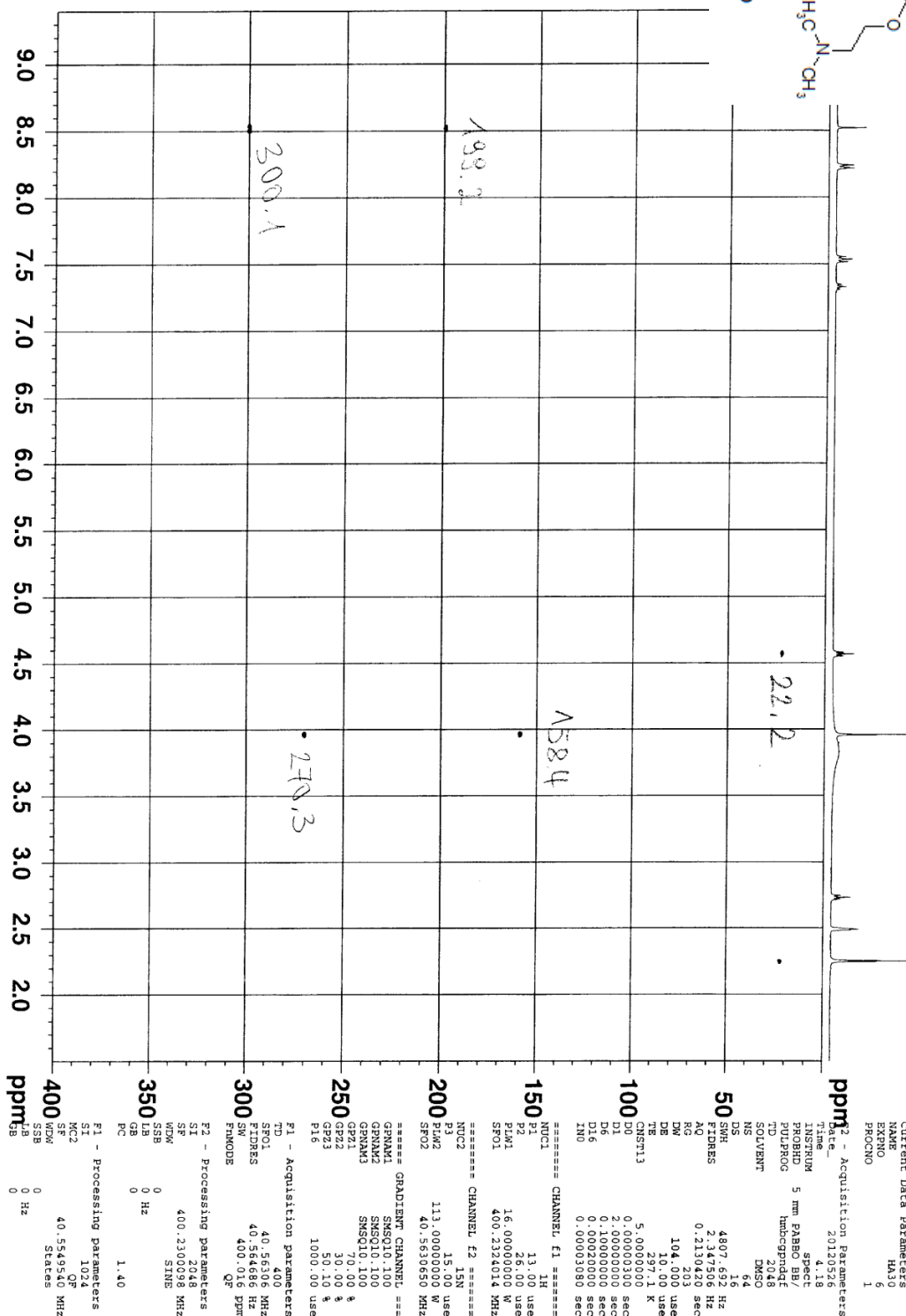
Tafel 7a.2



```

ppm2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120526
Time 4 18

```

CN(C)CCOC1=C(O)C2=C(N1)C(=C3C2C(=C(C=C3)N4C(=C(C=C4)N5C(=C(C=C5)C6=CC=CC=C6)N5)N4)N

Tafel 7a.3

Tafel 7a.4

MassenspektrometrieZentrum FakultätChemieUniWien

Analysis Info

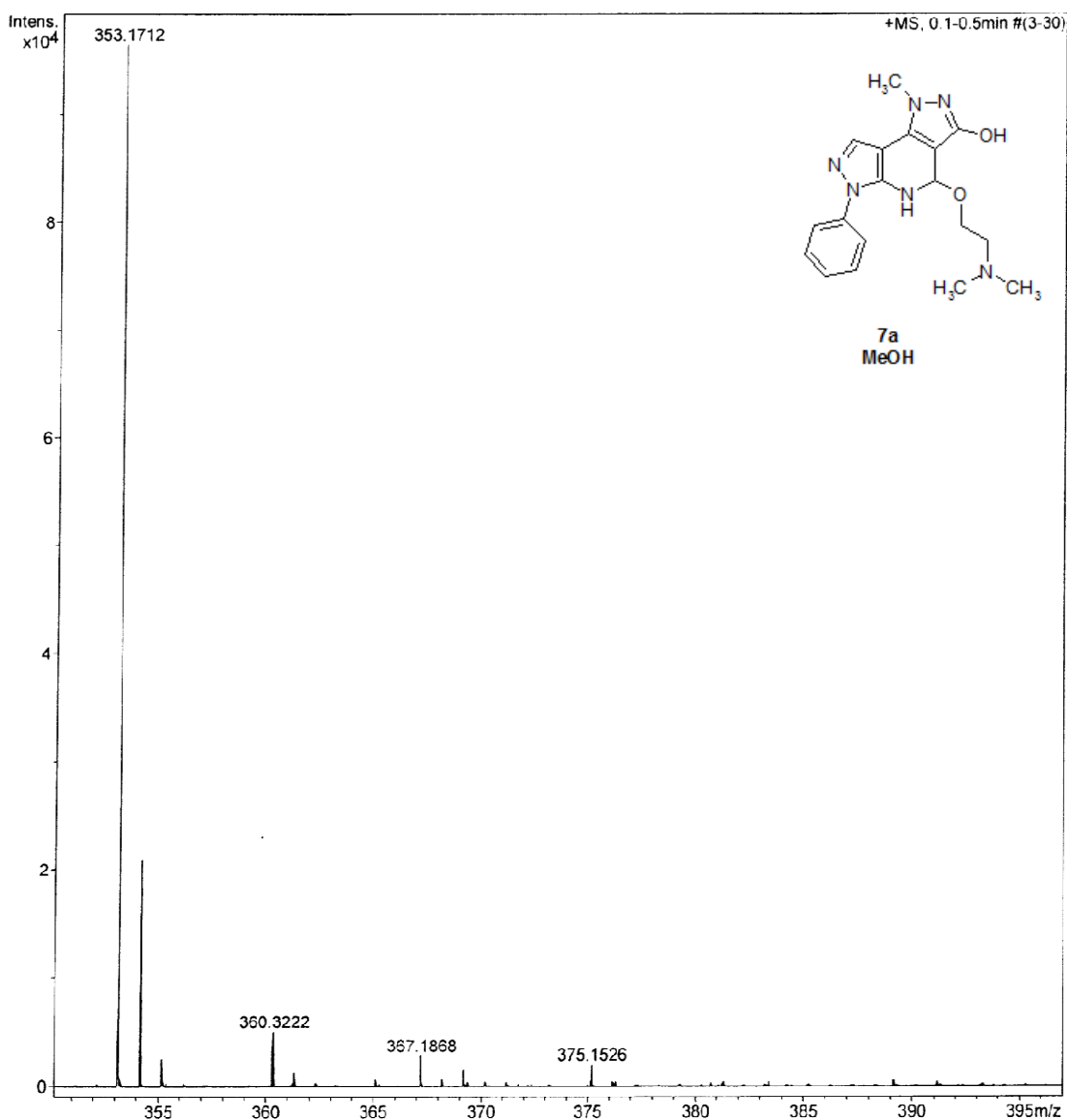
Analysis Name D:\Data\MS_MessService\38529000001.d
Method tune_low_testpos.m
Sample Name HA 30
Auftraggeber/Com Al-Qasim Hussein

Acquisition Date 6/22/2012 8:49:58 AM

Operator phu
Instrument maXis

Ergebnis: +/- 5 ppm

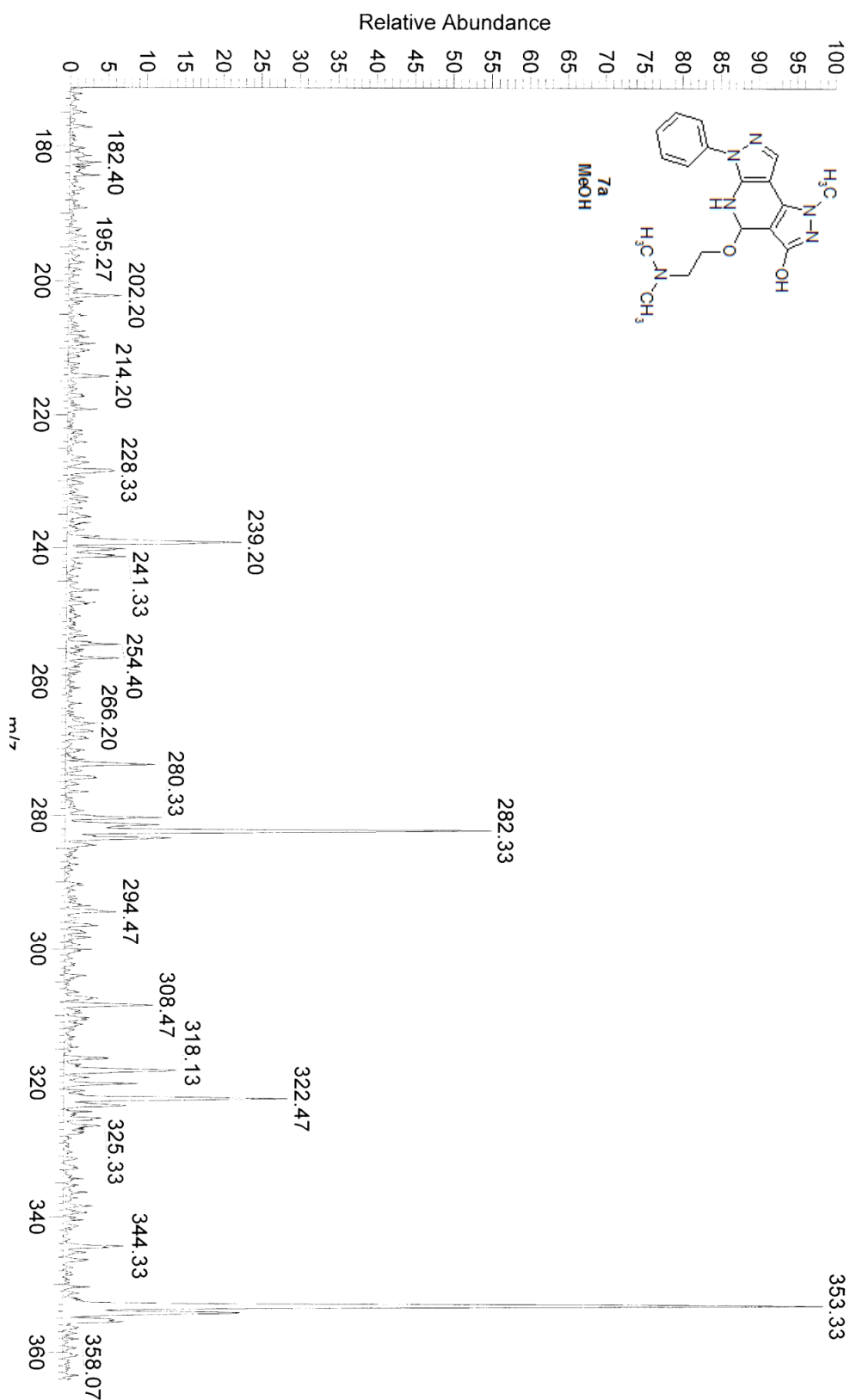
MeOH/ACN



D:\ThermoData2012\Holzer\HA30
D:\ThermoData2012\Holzer\HA30 pos Mode
HA30 #6-27 RT: 0.08-0.40 AV: 22 NL: 1.78E6
T: + p ESI Full ms [150.00-1000.00]

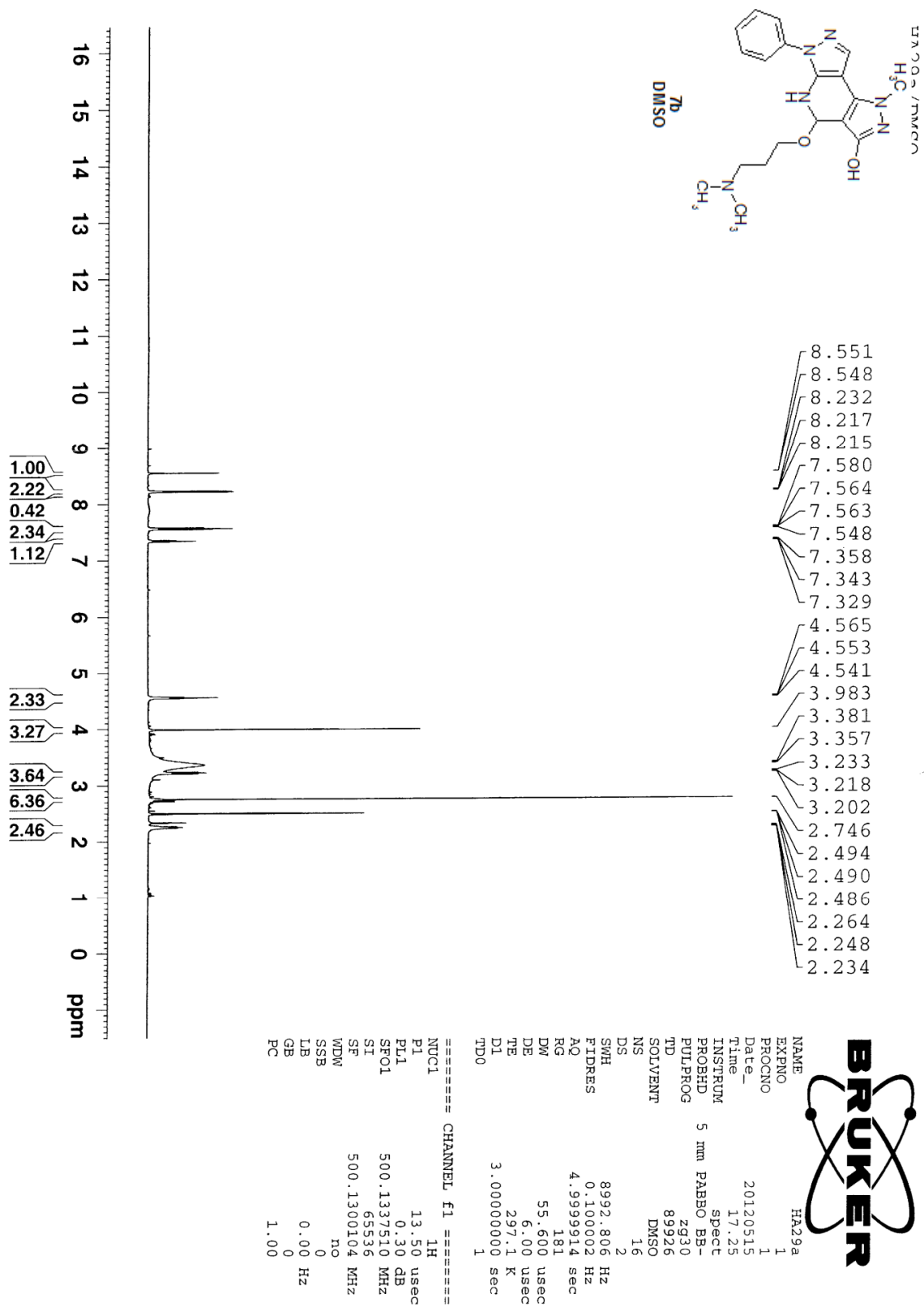
6/26/2012 3:21:43 PM

D:\ThermoData2012\Holzer\HA30.RAW

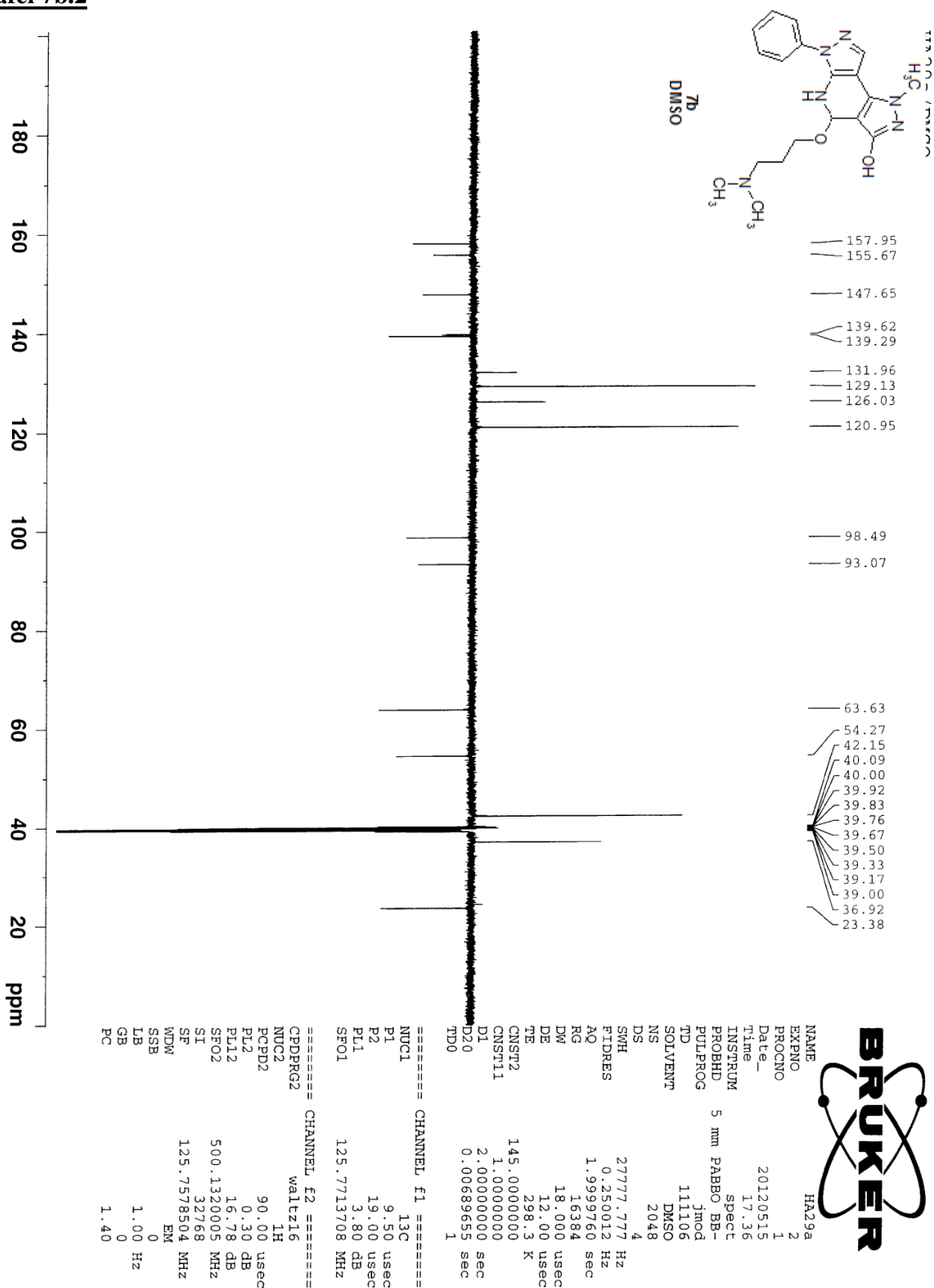


Tafel 7a.5

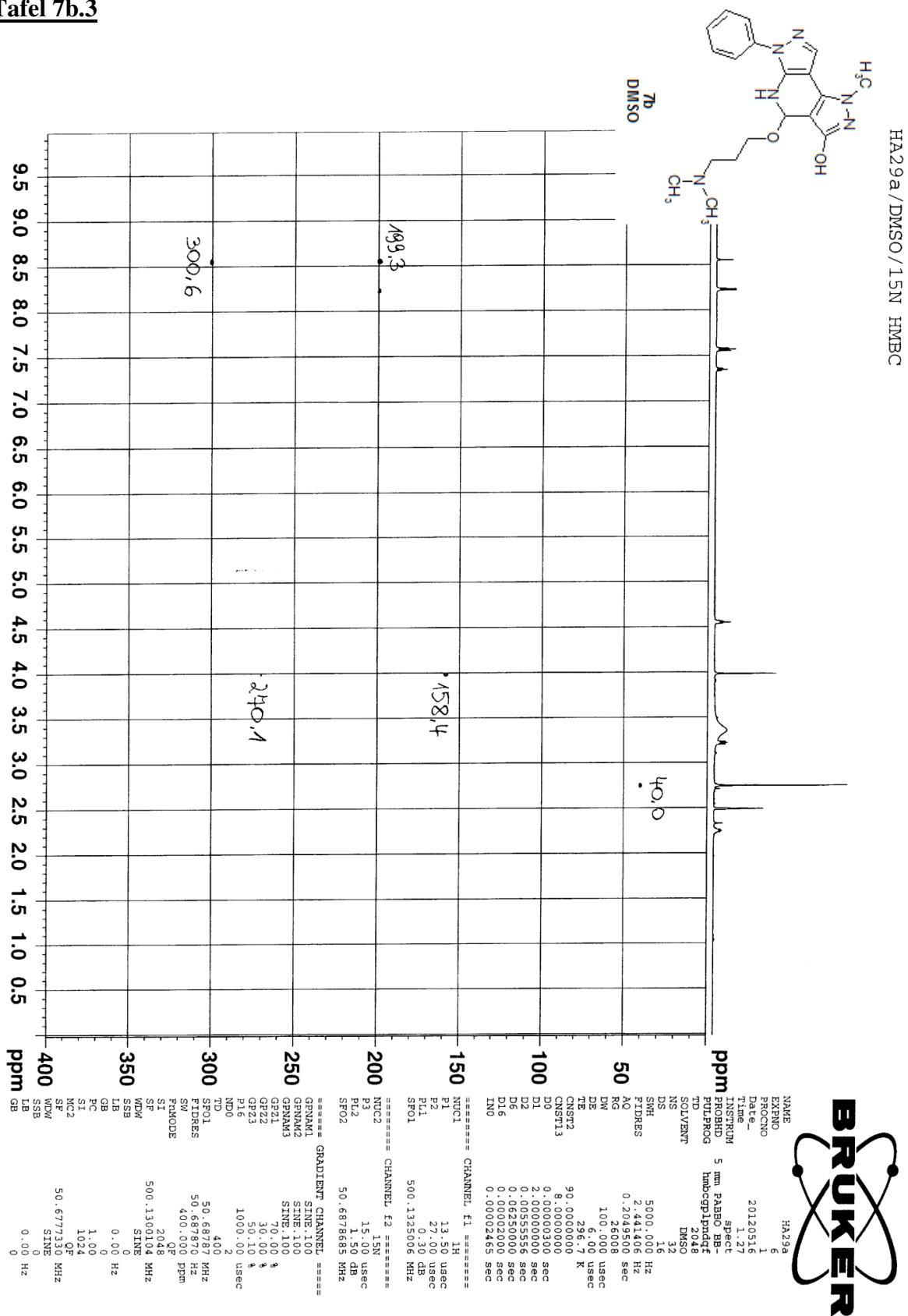
Tafel 7b.1



Tafel 7b.2



Tafel 7b.3



Tafel 7b.4

MassenspektrometrieZentrum FakultätChemieUniWien

Analysis Info

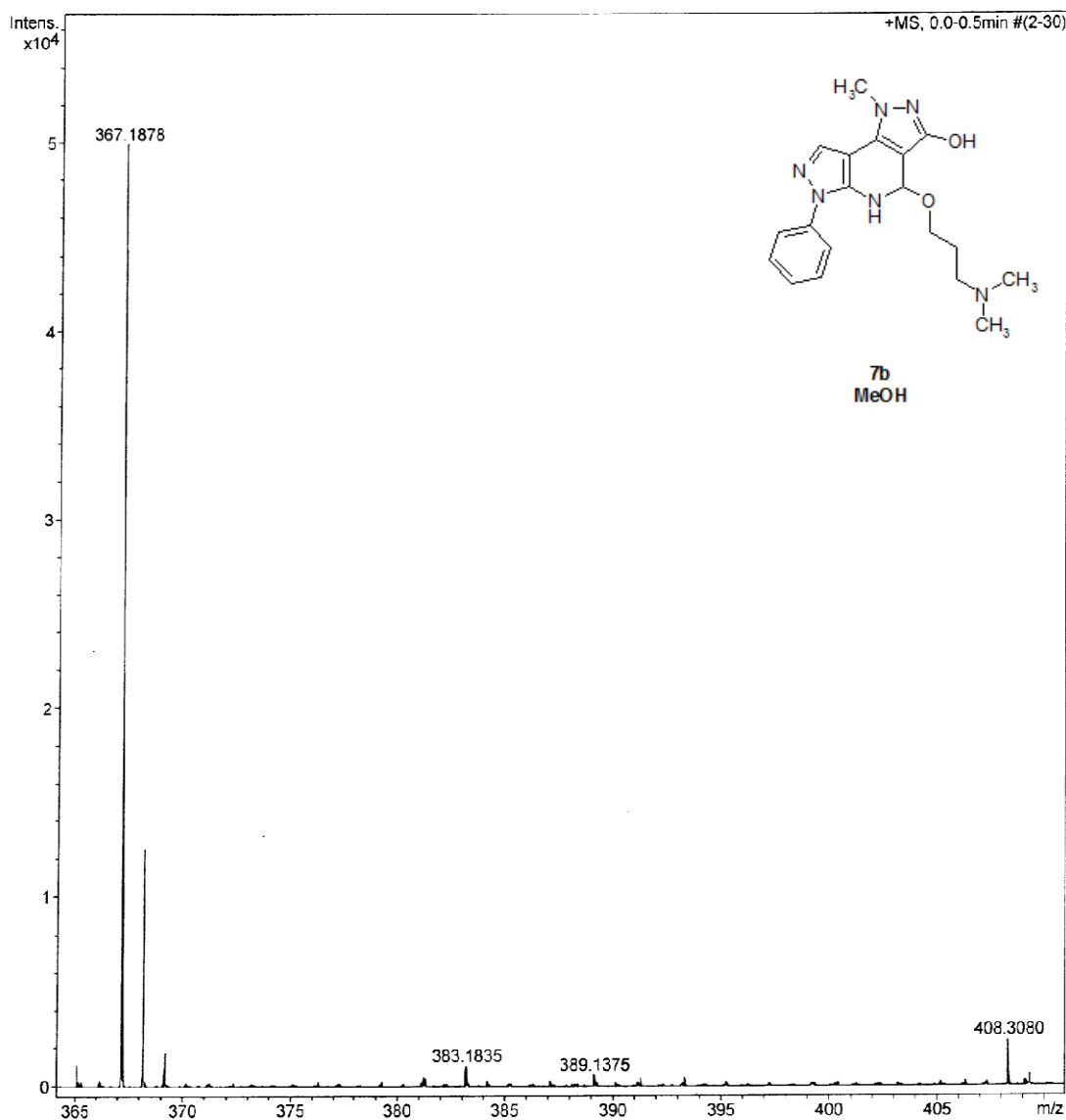
Analysis Name D:\Data\MS_MessService\38528000003.d
Method tune_low_testpos.m
Sample Name HA 29
Auftraggeber/Com Al-Qasim Hussein

Acquisition Date 6/22/2012 8:21:12 AM

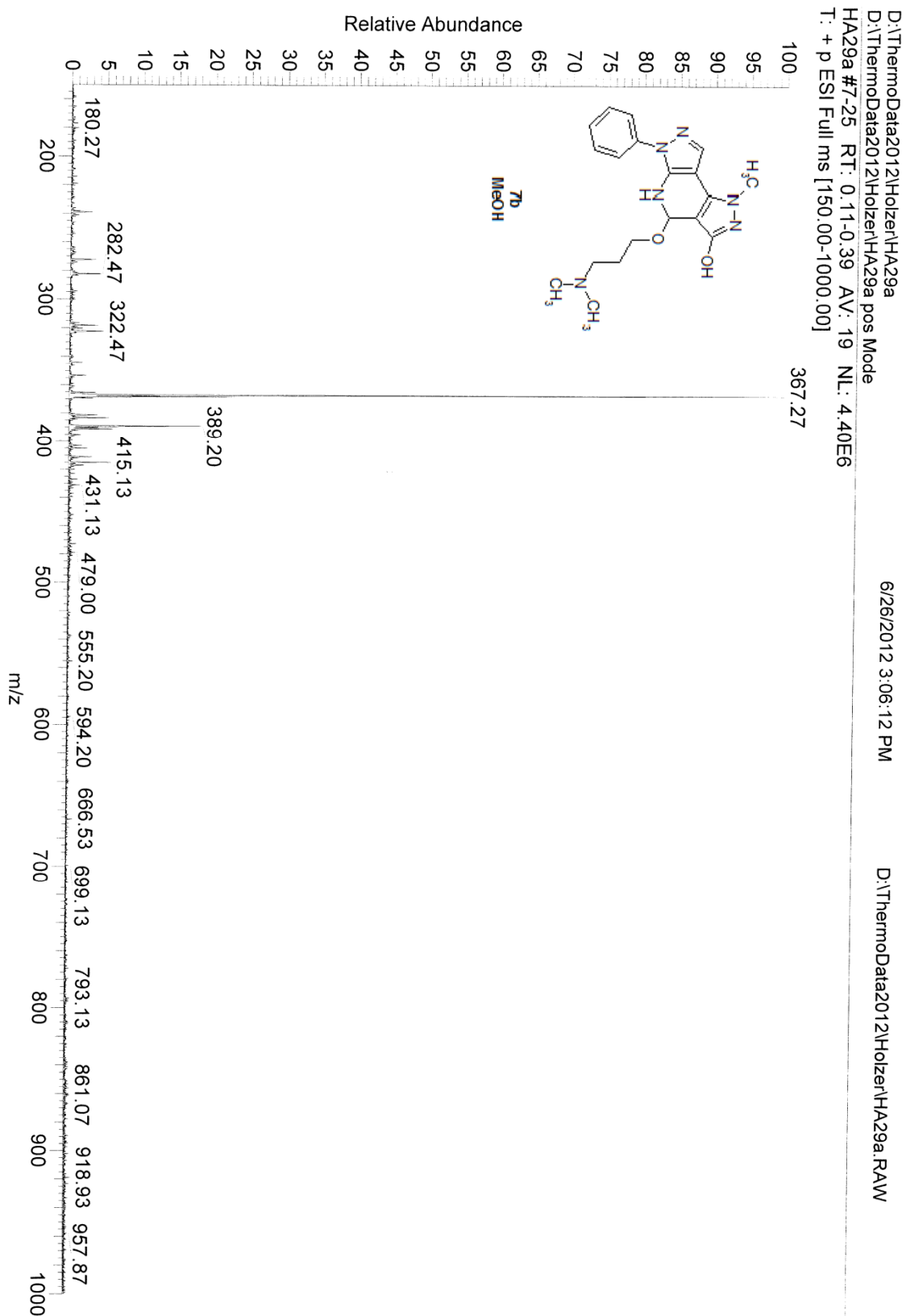
Operator phu
Instrument maXis

Ergebnis: +/- 5 ppm

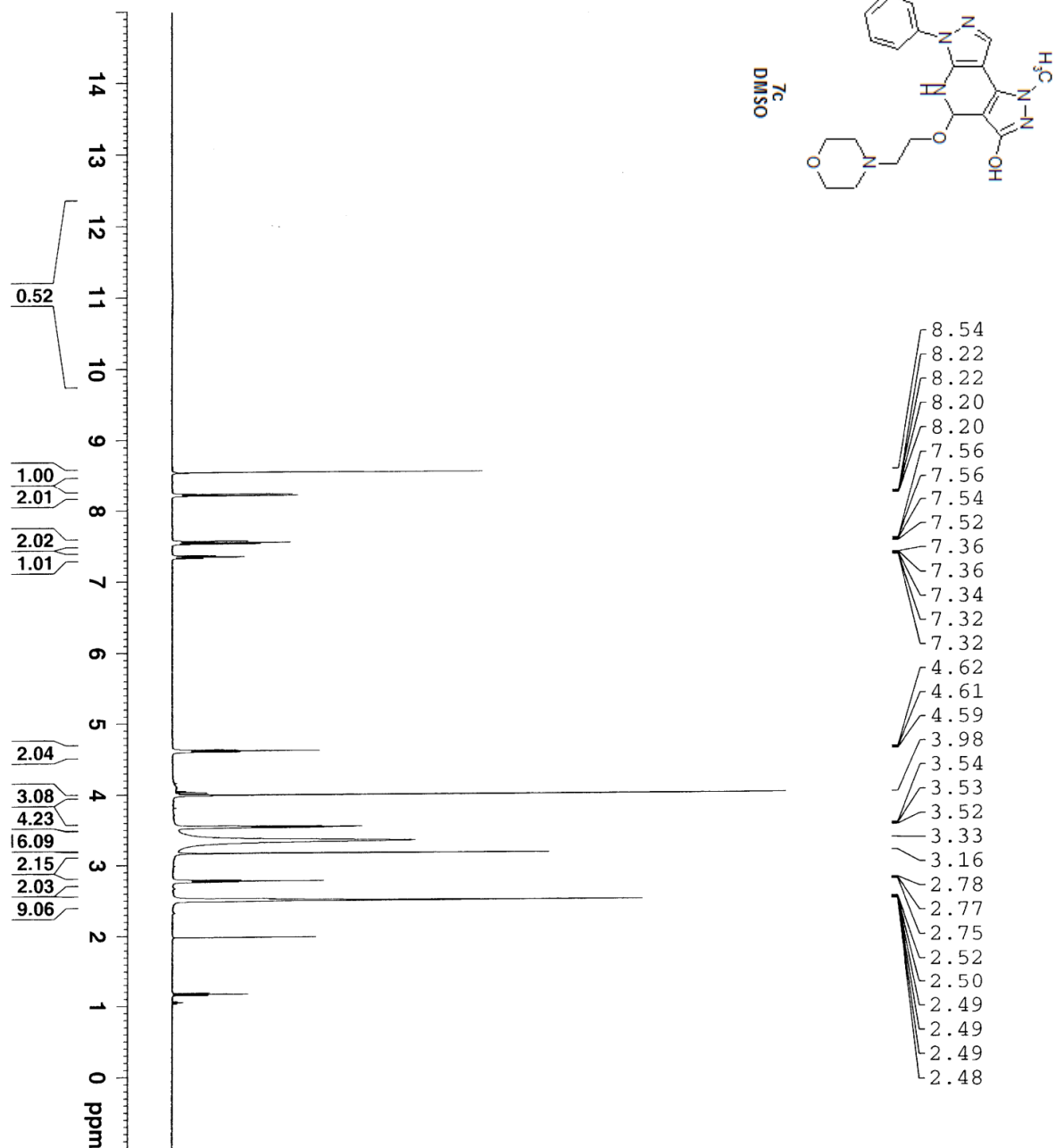
MeOH/ACN



Tafel 7b.5



Tafel 7c.1

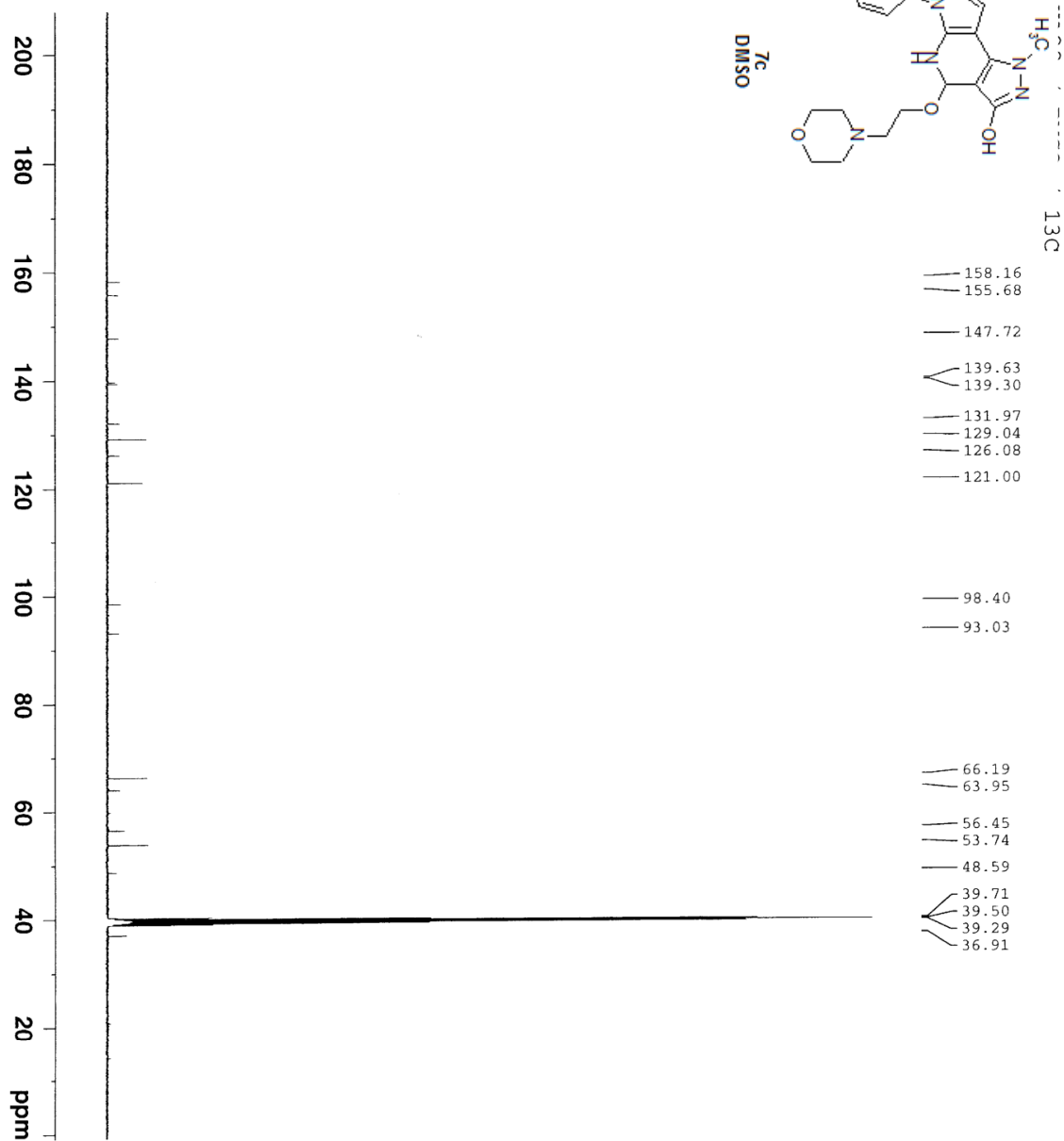


Current Data Parameters
NAME HA28
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20120426
Time 9.27
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.097813 Hz
AQ 5.118579 sec
RG 64
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 297.2 K
D1 4.00000000 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.60 usec
PLM1 14.80000019 W
SFO1 400.2328016 MHz
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.2300098 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

Tafel 7c.2



Current Data Parameters

NAME	HA28
EXPNO	2
PROCNO	1

F2 - Acquisition Parameters

Date_	20120426
Time	10.23
INSTRUM	spect
PROBHD	5 mm PABBO BB/
PULPROG	zgpg30
TD	131072
SOLVENT	DMSO
NS	1024
DS	4
SWH	21008.404 Hz
FIDRES	0.160281 Hz
AQ	3.1195636 sec
RG	203
DW	23.800 usec
DE	10.00 usec
TE	297.1 K
D1	2.00000000 sec
D11	0.03000000 sec
TD0	1

==== CHANNEL f1 =====

NUC1	13C
P1	9.00 usec
PLM1	64.00000000 W
SFO1	100.6483803 MHz

==== CHANNEL f2 =====

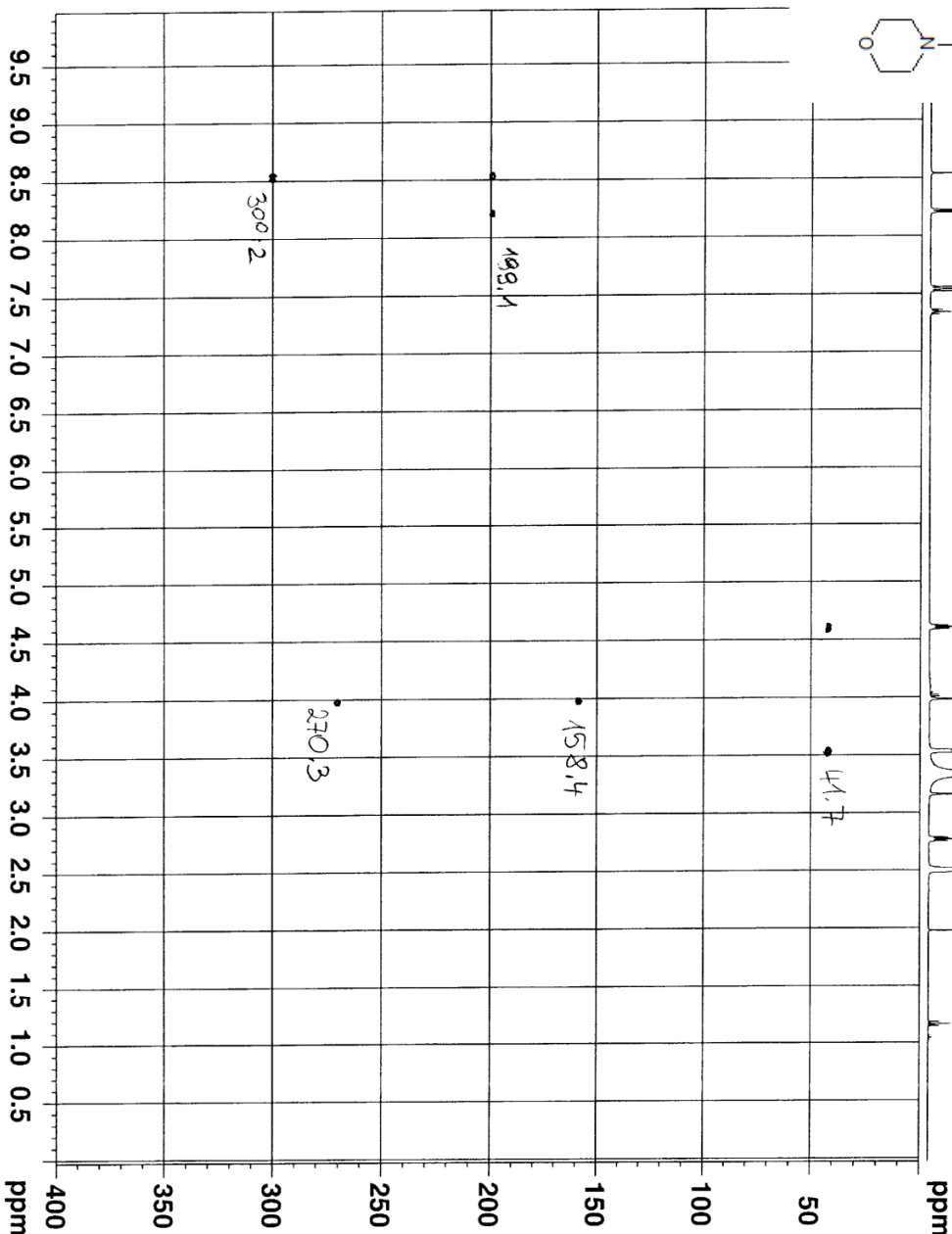
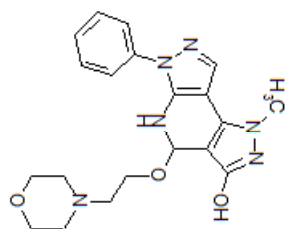
CPDPRG2	waltz16
NUC2	1H
PCPD2	90.00 usec
PLW2	14.80000019 W
PLM2	0.29008001 W
PLM3	0.23496000 W
SFO2	400.2320011 MHz

F2 - Processing Parameters

SI	32768
SF	100.6379622 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	1.00 Hz
GB	0
PC	1.40



HA28 / DMSO / 15N HMBC



Current Data Parameters
NAME HA28
EXNO 6
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20100426
Time 15.46

INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABO BB/
PULPROG hmcgprndqf
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 14
DS 14
SWH 4807.692 Hz
FIDRES 2.347506 Hz
AQ 0.2130420 sec
RG 203
DW 104.000 usec
DE 19.000 usec
TE 297.2 K
CNGT13 5.0000000
D0 0.00000300 sec
D1 2.00000000 sec
D6 0.10000000 sec
D16 0.00020000 sec
IN0 0.00001080 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.60 usec
P2 25.20 usec
PLM1 14.8000019 W
SFO1 400.2524014 MHz
===== CHANNEL f2 =====
NUC2 15N
P3 15.00 usec
PLM2 113.0000000 W
SFO2 40.5630650 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPMAN1 SMSQ10.100
GPMAN2 SMSQ10.100
GPMAN3 SMSQ10.100
GP21 70.00 %
GP22 20.00 %
GP23 20.00 %
P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
TD 369
SFO1 40.56306 MHz
FIDRES 43.972561 Hz
SW 400.016 ppm
FNUC1 15N

F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 400.230098 MHz
WDW SINE
SSB 0 Hz
GB 0 Hz
PC 1.40

F1 - Processing parameters
SI 1024
MC2 OF
WDW 40.554950 MHz
SFB States
LB 0 Hz
GB 0

Tafel 7c.3

Tafel 7c.4

MassenspektrometrieZentrum FakultätChemieUniWien

Analysis Info

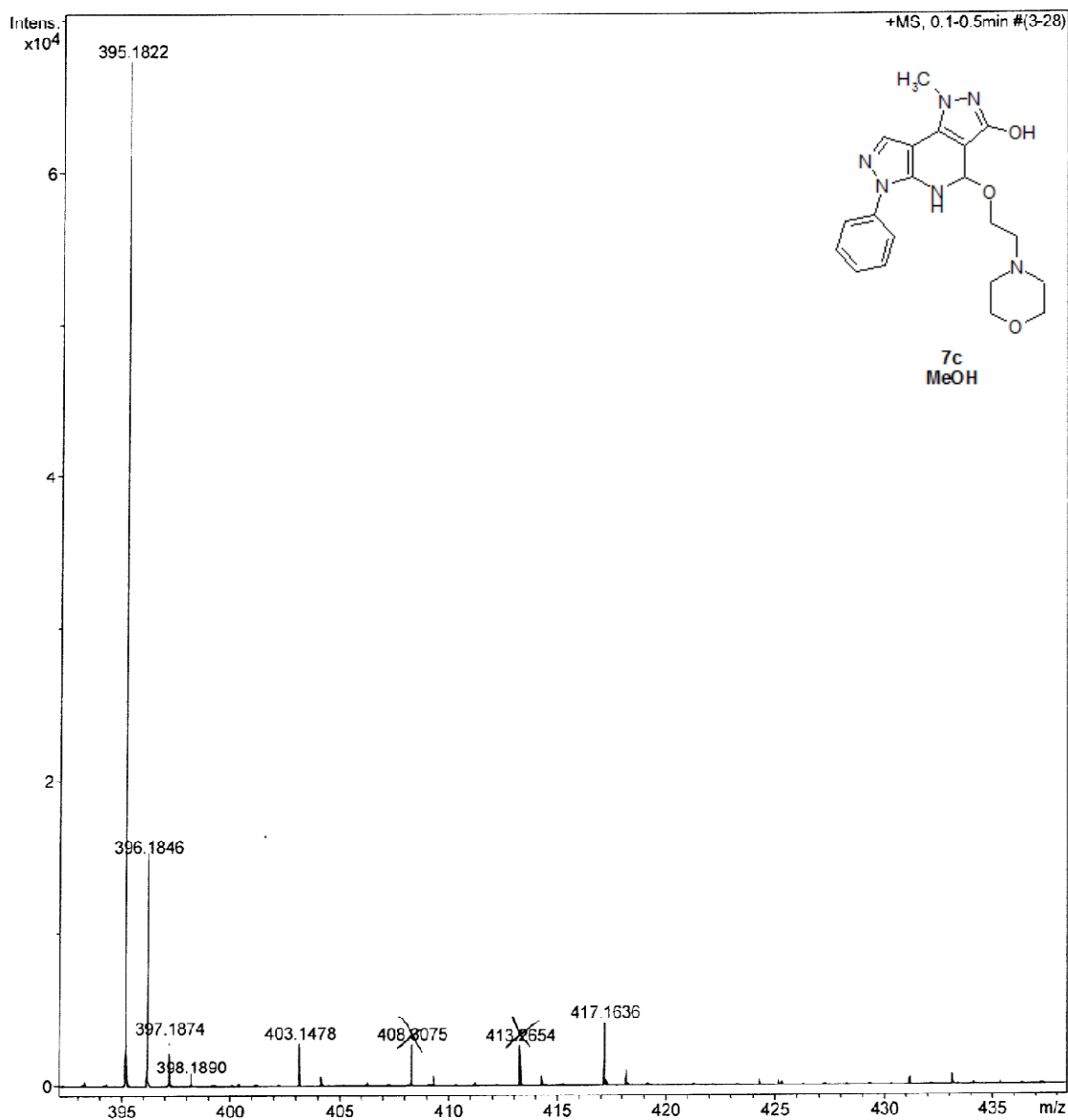
Analysis Name D:\Data\MS_MessService\38527000001.d
Method tune_low_testpos.m
Sample Name HA 28
Auftraggeber/Com Al-Qasim Hussein

Acquisition Date 6/22/2012 9:38:16 AM

Operator phu
Instrument maXis

Ergebnis: +/- 5 ppm

MeOH/ACN



Tafel 7c.5

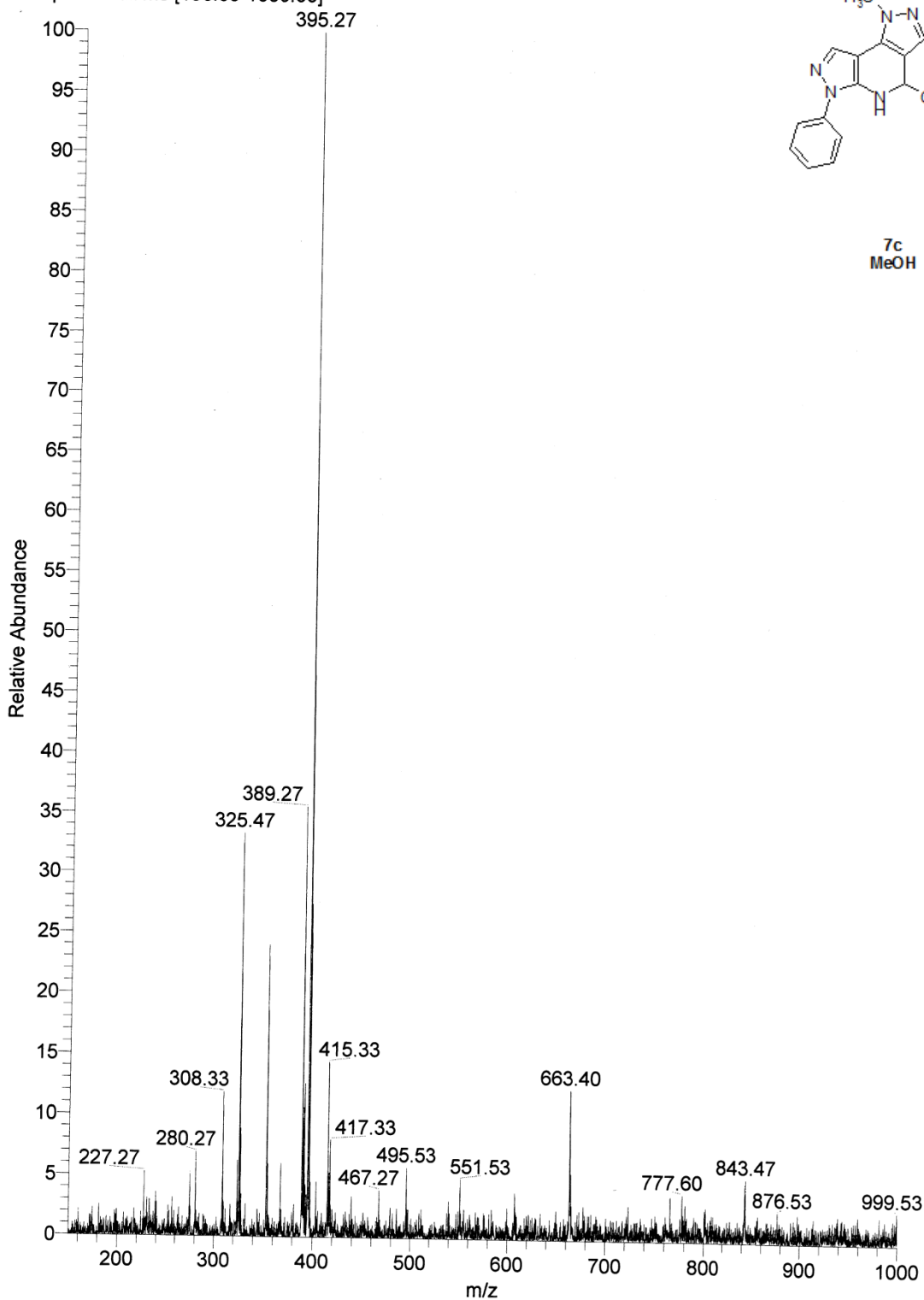
D:\ThermoData2012\Holzer\HA28
D:\ThermoData2012\Holzer\HA28 pos Mode

7/5/2012 2:47:39 PM

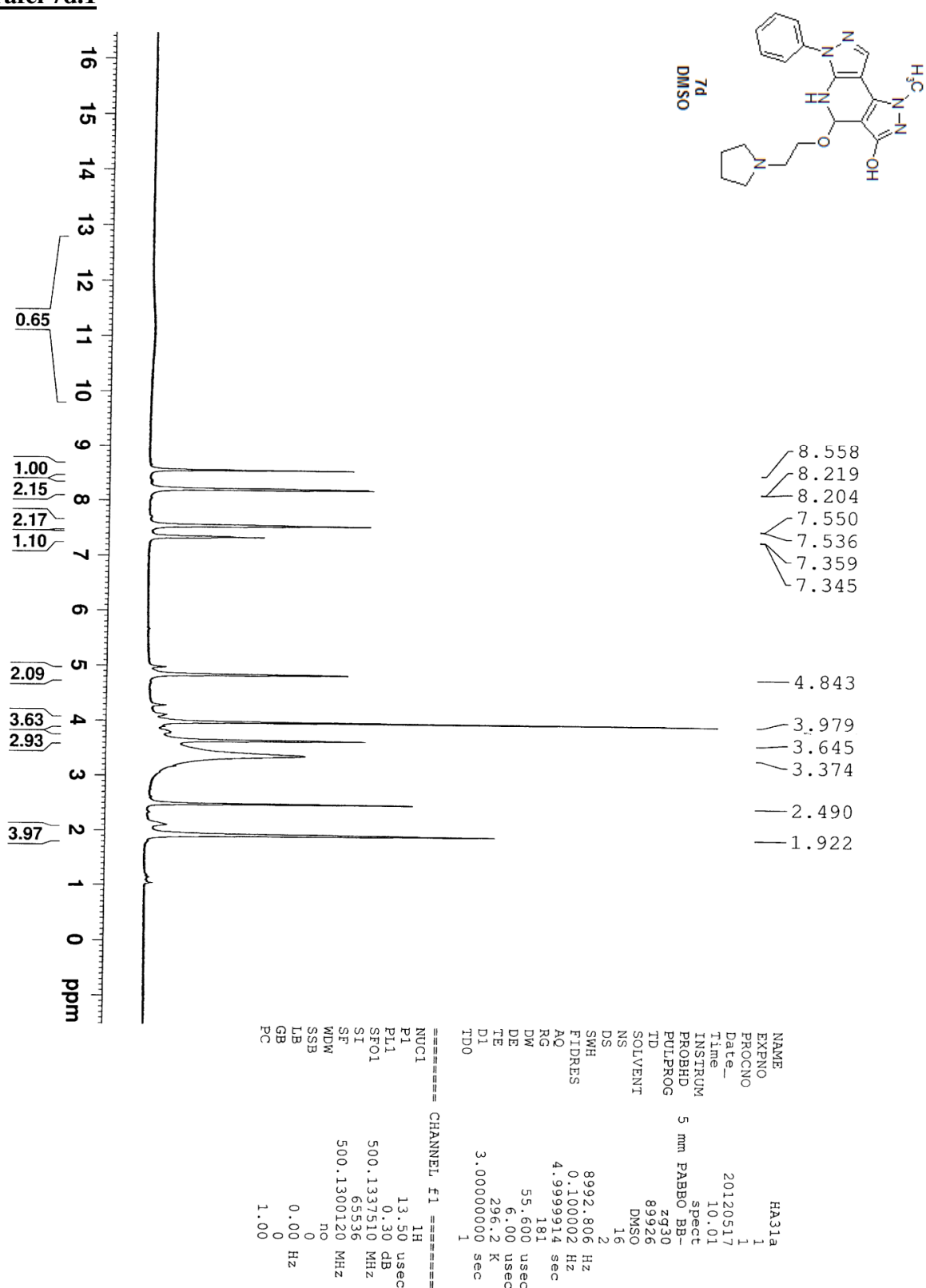
D:\ThermoData2012\Holzer\HA28.RAW

HA28 #8-19 RT: 0.11-0.28 AV: 12 NL: 1.14E7

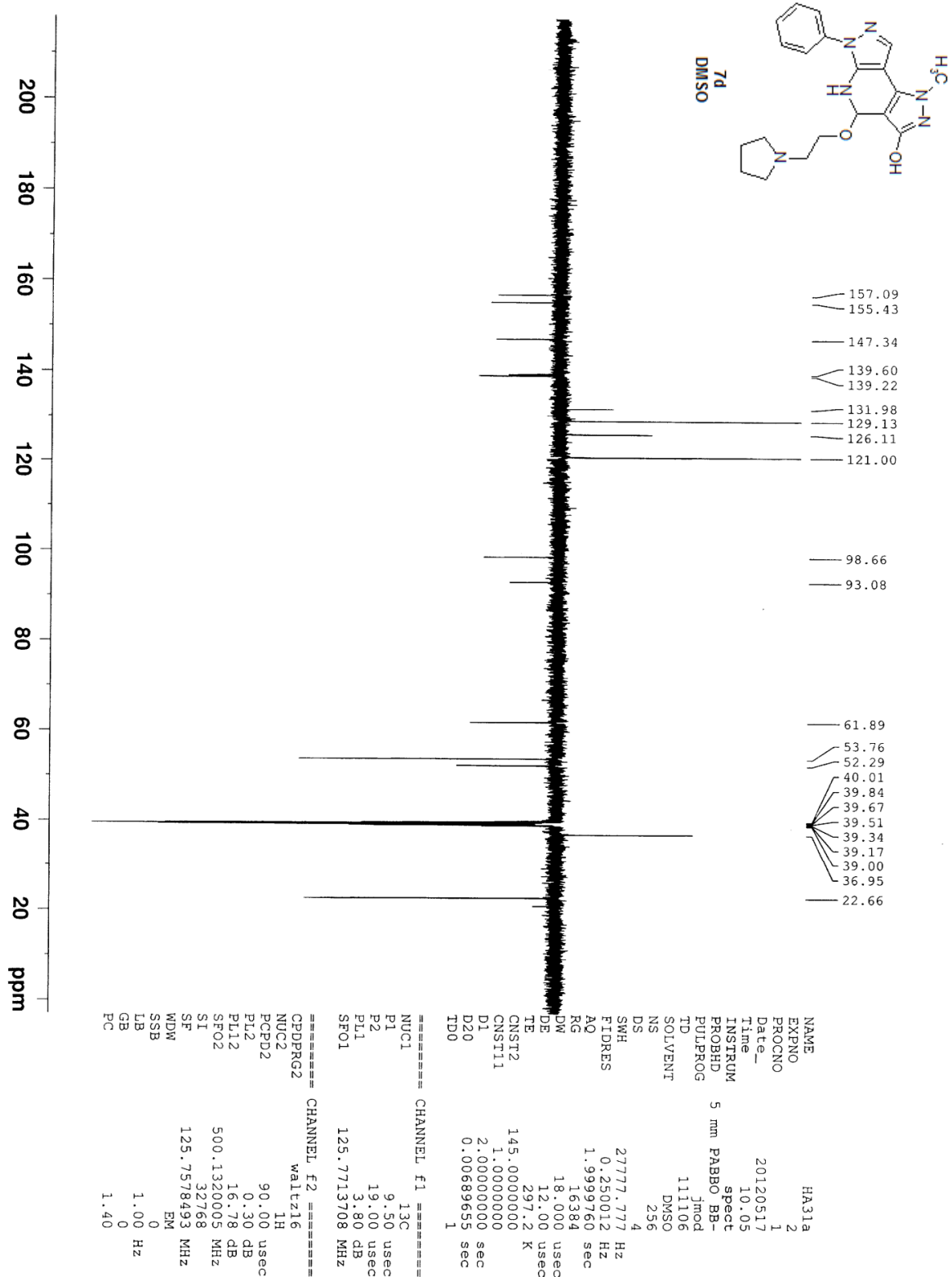
T: + p ESI Full ms [150.00-1000.00]



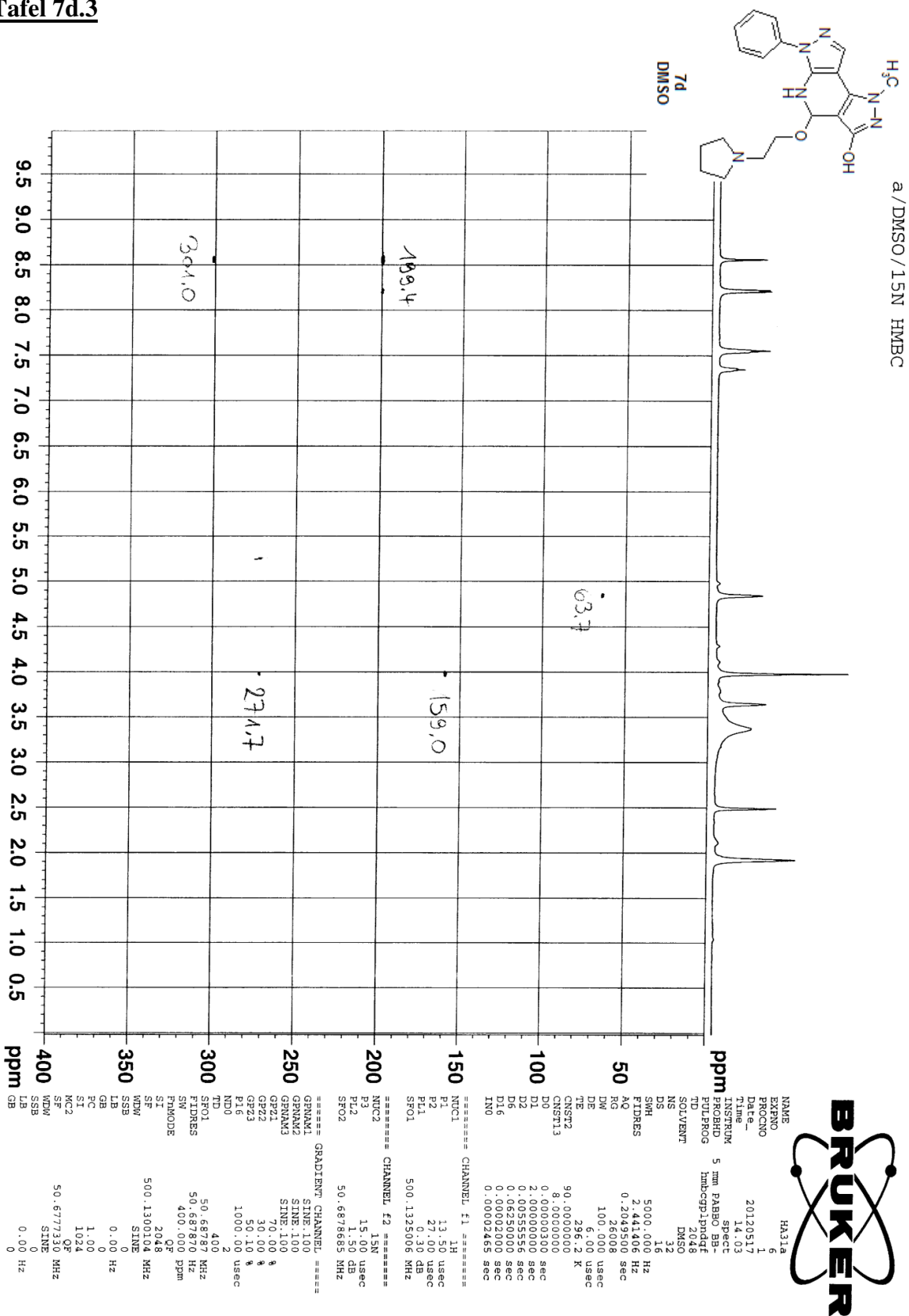
Tafel 7d.1



Tafel 7d.2



Tafel 7d.3



Tafel 7d.4

MassenspektrometrieZentrum FakultätChemieUniWien

Analysis Info

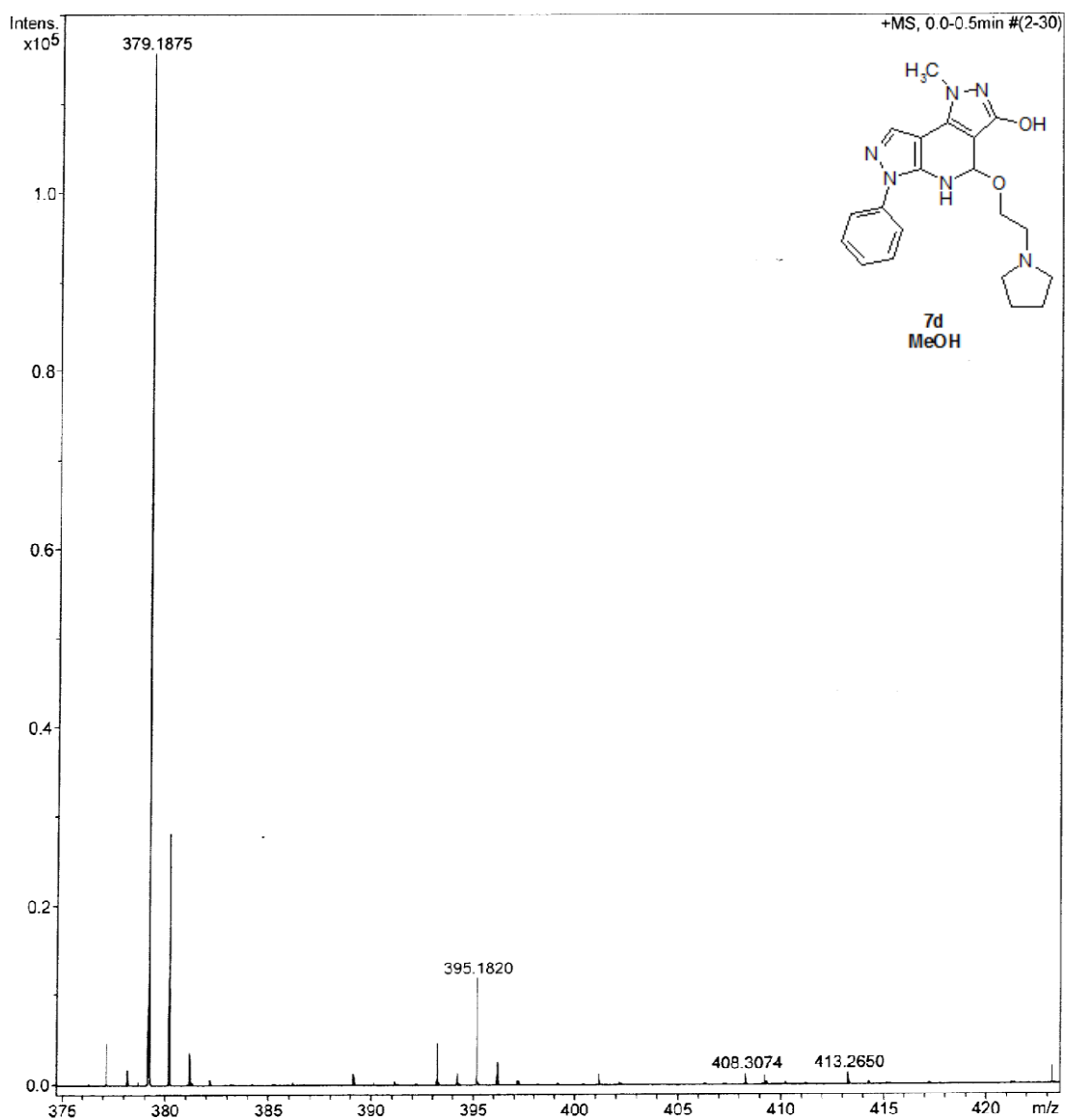
Analysis Name D:\Data\MS_MessService\38530000001.d
Method tune_low_testpos.m
Sample Name HA 31
Auftraggeber/Com Al-Qasim Hussein

Acquisition Date 6/22/2012 9:09:14 AM

Operator phu
Instrument maXis

Ergebnis: +/- 5 ppm

MeOH/ACN



Tafel 7d.5

D:\ThermoData2012\Holzer\HA31

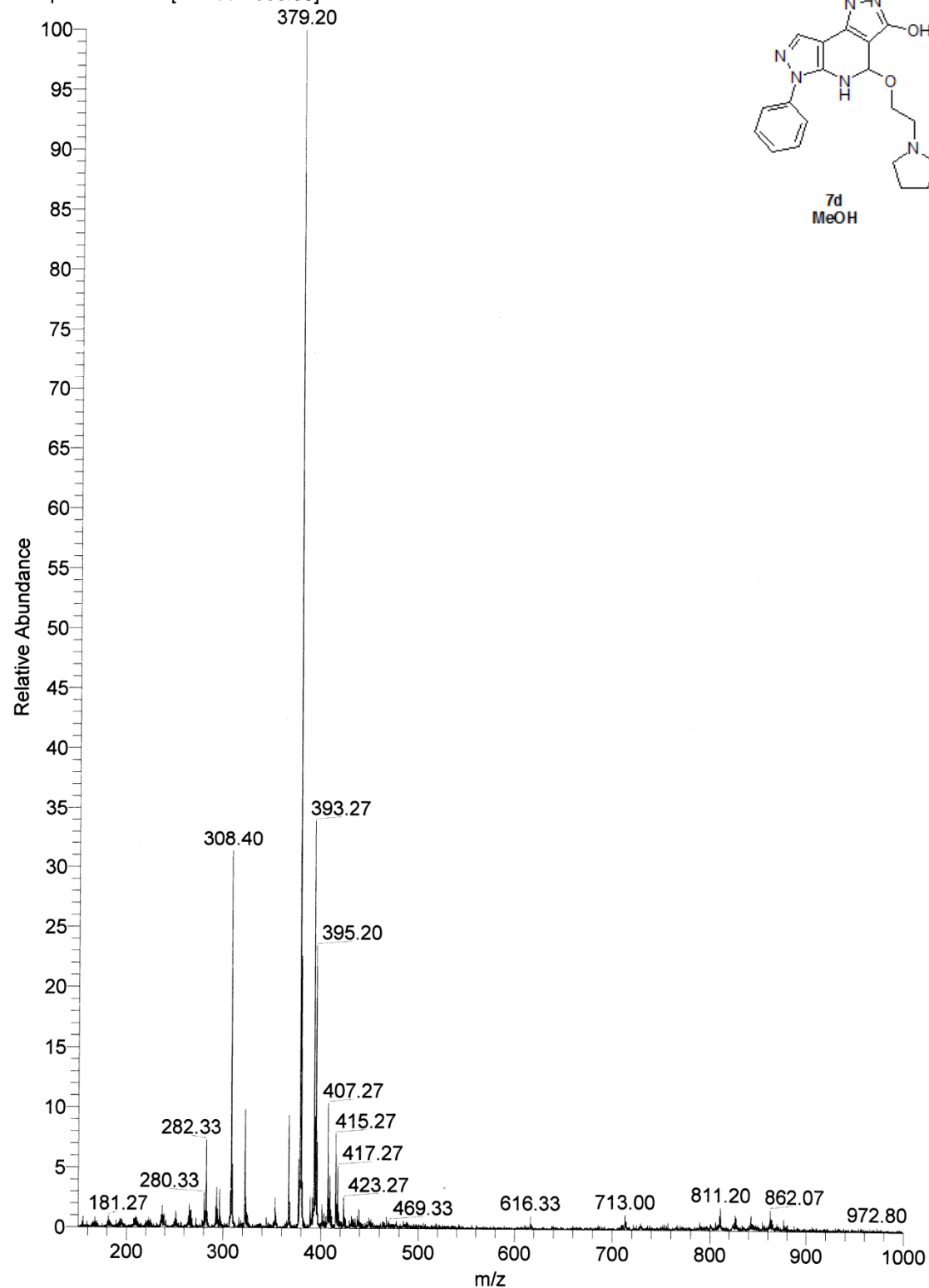
6/26/2012 3:24:39 PM

D:\ThermoData2012\Holzer\HA31.RAW

D:\ThermoData2012\Holzer\HA31 pos Mode

HA31 #8-34 RT: 0.12-0.51 AV: 27 NL: 1.86E7

T: + p ESI Full ms [150.00-1000.00]



5.3 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden potentielle A₃ Adenosinrezeptorantagonisten mit 5,6-Dihydro-dipyrazolo[3,4-*b*:3',4'-*d*]pyridin-4(*1H*)-on Partialstruktur synthetisiert. Als Startverbindung zur Herstellung aller Zielstrukturen diente dabei 4-Chlor-6-oxo-1-phenyl-6,7-dihydro-1*H* pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-carbonsäureethylester **3**. Durch Umsetzung von **3** mit Methylhydrazin, 3-Hydrazino-*N,N*-dimethylpropan-1-amin, und 4-(2-Hydrazinoethyl)morpholin wurden die entsprechend substituierten trizyklischen Zielverbindungen **4**, **5a** und **5b** synthetisiert.

Weiters wurden ausgehend von der Ausgangsverbindung **3** durch Substitution mit:

- a) 2-Chlor-*N,N*-dimethylethylamin·HCl
- b) 3-Dimethylamino-1-propylchlorid·HCl
- c) *N*-(2-Chlorethyl)morpholin·HCl
- d) *N*-(2-Chlorethyl)pyrrolidin·HCl

zu den an Position 6 alkylierten Verbindungen **7a–d** umgesetzt, und anschließend mit Methylhydrazin umgesetzt, um die trizyklischen Zielverbindungen **8a–d** zu erhalten.

Die neuen Verbindungen wurden alle mittels spektroskopischer bzw. mikroanalytischer Methoden (¹H-NMR, ¹³C-NMR, ¹⁵N-NMR, MS, HRMS, CHN-Analyse) charakterisiert.

5.4 Lebenslauf

Hussein Al-Qasim

geboren am 26. 6. 1985, Bagdad- Irak

Eltern:

Mowafak Ayoub

Fadia Al-Hamdani

Ausbildung:

1991-1995 Volksschule, Bagdad-Irak

1995-1998 Junior High School, New York City - Amerika

1998-1999 Gymnasium, New York City- Amerika

1999-2003 Gymnasium, Bagdad-Irak

2003-2004 Studium der Pharmazie, Universität Bagdad

2005-2006 Vorstudiumlehrgang (VWU), Universität Wien

Seit 2006 Studium der Pharmazie, Universität Wien