



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 142545

Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

			Int. Cl. ³
(11)	142 545	(44)	02.07.80
		3 (51)	C 07 D 207/16 C 07 D 277/06
(21)	AP C 07 D / 210 134	(22)	22.12.78
(31)	77 38728	(32)	22.12.77
		(33)	FR

(71) siehe (73)

(72) Malen, Charles; Roger, Pierre; Laubie, Michel, Dr., FR

(73) Science Union et Cie, Societe Française de Recherche Médicale,
Suresnes, FR

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung neuer ω -Thiobutyramide

(57) Die Erfindung betrifft Herstellungsverfahren neuer ω -Thiobutyramide mit insbesondere antihypertonischer Wirkung, die in der Medizin eingesetzt werden können. Ziel der Erfindung ist es, neue Verbindungen mit wenigstens gleichem Aktivitätsgrad in bezug auf Carboxypolypeptidase zu finden, die jedoch über einen längeren Zeitraum wirksam sind als die bekannten Verbindungen. Erfindungsgemäß hergestellt werden Verbindungen der allgemeinen Formel, worin R, R₁, A, B und n unterschiedliche Bedeutungen haben. - Formel -

Verfahren zur Herstellung neuer ω -Thiobutyramide

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Herstellungsverfahren neuer ω -Thiobutyramide mit insbesondere antihypertonischer Wirkung, die sich in der Medizin als Heilmittel einsetzen lassen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß die Hypertension durch Umwandlung des Angiotensin I in das Angiotensin II hervorgerufen wird. Verantwortlich dafür ist die Carboxypolypeptidase, ein Enzym, das durch N-Acylderivate von Prolin beeinflusst wird. Die beschriebenen Versuche in Fed. Proceedings 36 (3) 1049 (1977) Abstr. 4089 und 4090 sowie die Verbindungen der US-PS 4 052 511 zeigen jedoch nur eine zeitlich kurze Wirkung auf den Blutdruck und weisen auf die Notwendigkeit therapeutisch hoher Dosen hin.

Ziel der Erfindung

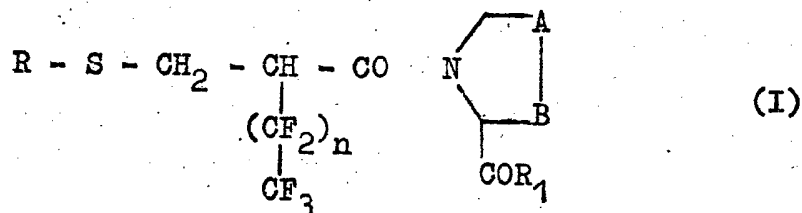
Es ist Ziel der Erfindung, neue Verbindungen mit wenigstens gleichem Aktivitätsgrad in bezug auf die Carboxypolypeptidase zu finden, die jedoch über einen längeren Zeitraum wirksam sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstellung neuer ω -Thiobutyramide bereitzustellen.

Erfindungsgemäß hergestellt werden ω -Thiobutyramide, die am Stickstoffatom mit einem Heterozyklus substituiert sind, der eine Carbonylgruppe trägt.

Sie betrifft insbesondere N-substituierte ω -Thiobutyramide der allgemeinen Formel I



in der

R ein Wasserstoffatom, eine niedrigmolekulare Alkylgruppe, eine niedrigmolekulare Alkenylgruppe, eine niedrigmolekulare Aalkylgruppe oder eine von einer Alkylcarbonsäure oder einer Arylcarbonsäure mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen abgeleitete Acylgruppe,

R₁ eine Hydroxylgruppe, eine niedrigmolekulare Alkoxygruppe, eine niedrigmolekulare Dialkylaminoalkoxygruppe, eine niedrigmolekulare Dihydroxyalkoxygruppe, eine Aminogruppe oder eine monosubstituierte oder disubstituierte Aminogruppe,

A und B gemeinsam eine Alkylengruppe der Formel $-(\text{CH}_2)_m-$

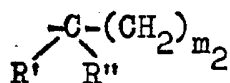
210 134

AP C 07 D/ 210 134

54 796 12

- 3 -

-CH₂-, eine Thiaalkylengruppe der Formel -Z-CH₂-,
eine Alkenylengruppe der Formel -(CH₂)_{m₁}-CH=CH- oder
eine substituierte Alkylengruppe der Formel



worin m für 1 oder 2,

m₁ für 0, 1 oder 2,

m₂ für 1 oder 2 und

von den Gruppen R' und R'' eine für ein Wasserstoff-
atom und die andere für eine niedrigmolekulare
Alkylgruppe oder beide Gruppen gleichzeitig für gleich-
artige oder verschiedene niedrigmolekulare Alkyl-
gruppen stehen,

n 0 oder 1 und

Z ein Schwefelatom, eine Gruppe der Formel -S → O oder
eine Gruppe der Formel -SO₂-
bedeuten.

Die Erfindung betrifft ferner die Herstellung der Salze
der Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ für
eine Hydroxylgruppe steht, mit anorganischen oder organi-
schen oder organischen, vorzugsweise therapeutisch verträg-
lichen Basen.

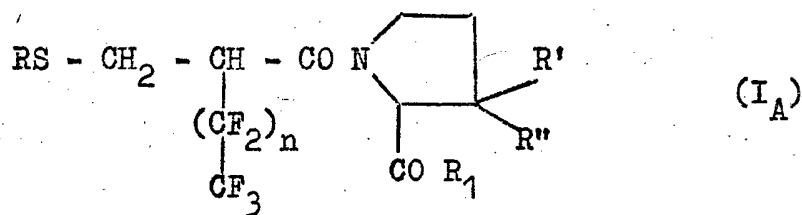
Gegenstand der Erfindung ist ferner die Herstellung der
Diastereoisomeren und der optisch aktiven Formen der
Verbindungen der allgemeinen Formel I. Die Verbindungen
der allgemeinen Formel I besitzen mindestens zwei asymme-
trische Kohlenstoffatome. Man kann sie daher in die

- 4 -

erythro- und threo-Diastereoisomeren aufspalten. Diese Diastereoisomeren können auch in ihre optischen Antipoden aufgespalten werden. Im allgemeinen sind die enantiomeren Verbindungen der L-Konfiguration bevorzugt.

Besonders bevorzugte Gruppen der erfindungsgemäß herzustellenden Verbindungen sind die folgenden:

a) Die ω -Thiobutyroyl-proline der allgemeinen Formel I_A

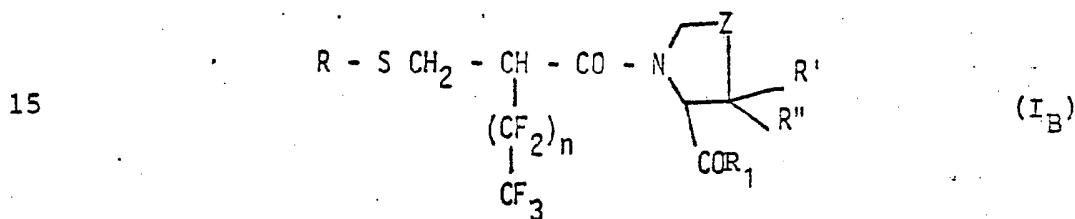


in der die Substituenten R, R', R'' und R₁ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei R' und R'' auch Wasserstoffatome darstellen können, und

n 0 oder 1 bedeutet,

- 5 sowie die Diastereoisomeren und die optischen Antipoden dieser Verbindungen, sowie insbesondere
 N-(3-Thio-2-trifluormethyl-propionyl)-L-prolinamid,
 N-(3-Thio-2-trifluormethyl-propionyl)-prolin und
 N-(3-Acetylthio-2-trifluormethyl-propionyl)-L-prolinäthyl-
 10 ester; und

b) ω -Thiobutyryl-thiazolidincarbonsäure-derivate der allgemeinen Formel I_B



in der

Z ein Schwefelatom, eine Gruppe der Formel $-S \rightarrow O$ oder eine Gruppe der Formel $-SO_2-$ bedeutet und die Substituenten R, R₁, R', R'' und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

- 20 sowie die Diastereoisomeren und die optischen Antipoden dieser Verbindungen und insbesondere
 25 N-(3-Thio-2-trifluormethyl-propionyl)-thiazolidin-4-carbonsäure und deren Dicyclohexylaminsalz,
 N-(3-Thio-2-trifluormethyl-propionyl)-thiazolidin-4-carbonsäuremethylester und dessen erythro- und threo-Enantiomeren,
 30 N-(3-Thio-2-trifluormethyl-propionyl)-thiazolidin-4-carbonsäureisopropylester,

- 6 -

N-(3-Thio-2-trifluormethyl-propionyl)-5,5-dimethyl-thiazolidinyl-4-carbonsäure und
N-(3-Acetylthio-2-trifluormethyl-propionyl)-thiazolidinyl -
4-carbonsäuremethylester.

Die erfindungsgemäß herzustellenden Verbindungen und ihre Salze besitzen interessante pharmakologische Eigenschaften. Sie inhibieren die Umwandlung des Dekapeptids Angiotensin I in das Octapeptid Angiotensin II durch eine selektive Inhibierung des für diese Umwandlung verantwortlichen Enzyms.

Es ist bekannt, daß Angiotensin in Form des Vorläufers Angiotensinogen im Blut vorliegt. Dieser Vorläufer wird durch ein spezifisches Enzym, nämlich Renin, in das inaktive Angiotensin I umgewandelt. Die Umwandlung des Angiotensins I in das Angiotensin II führt zu einer Substanz, die eine biologisch sehr starke Wirkung auf den Arterienblutdruck ausübt und zu einer Hypertension Anlaß gibt. Daher nimmt man an, daß ein zu hoher Angiotensin II-Spiegel für verschiedene Formen der Hypertension und insbesondere der essentiellen Arterienhypertension verantwortlich ist. Die erfindungsgemäß herzustellenden Verbindungen besitzen eine inhibierende Wirkung auf die Carboxypolypeptidase, die für die Umwandlung des Angiotensins I in das Angiotensin II verantwortlich ist. Durch die therapeutische Anwendung dieser Verbindungen wird es möglich, die Bildung des Angiotensins II zu vermindern oder sogar zu unterdrücken, indem man auf einen der Mechanismen einwirkt, die beim Menschen direkt für die arterielle Hypertension verantwortlich ist.

- 12 -

- 7 -

Für ihre therapeutische Anwendung werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihre Salze in pharmazeutische Formen gebracht, die für die Verabreichung auf parenteralem, bukkalem, perlingualem oder rektalem Wege geeignet sind. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen oder Arzneimittel enthalten neben dem Wirkstoff einen oder mehrere inerte, nichttoxische und für die pharmazeutische Anwendung geeignete Trägermaterialien oder Hilfsstoffe und/oder Bindemittel, Aromatisierungsmittel, Sprengmittel, Süßungsmittel, Schmiermittel oder auch ein flüssiges oder festes Trägermaterial, das für die Verabreichung auf parenteralem oder rektalem Wege geeignet ist.

Pharmazeutische Zubereitungen oder Arzneimittel können zusätzlich einen weiteren Wirkstoff mit ergänzender oder synergistischer Wirkung enthalten.

Als Wirkstoffe dieser Art kann man Diuretika und insbesondere Saluretika nennen, wie beispielsweise Thiazide, Dihydrothiazide, Chlorsulfamide, Benzoessulfamidsäure, Benzofuran-2-carbonsäure, Dihydrobenzofuran-2-carbonsäure oder Derivate der Phenoxyessigsäure. Beispiele für solche Verbindungen sind N-(3'-Chlor-4'-sulfamoyl-benzoyl)-2-methyl-indolin, Etacrynsäure oder Furosemid.

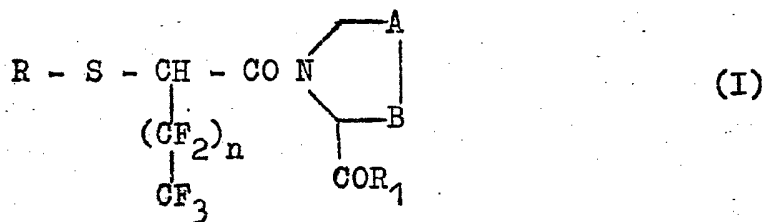
Man kann auch periphere Vasodilatoren zusetzen, wie Piribedil oder Polynitroderivate, wie Trinitroglycerin oder meso-Inosit-hexanitrat oder Minoxidil.

Die Dosierung variiert stark in Abhängigkeit von dem Alter und dem Gewicht des Patienten, der Schwere der thera-

- 8 -

peutischen Indikation und dem Verabreichungsweg. Der bevorzugte Verabreichungsweg ist der bukkale Weg, während für die Behandlung der Hypertension auch die Verabreichung auf rektalem oder parenteralem Wege geeignet ist. Ganz allgemein erstrecken sich die Einzeldosis von 25 bis 250 mg und die tägliche Dosis von 100 bis 500 mg.

Man erhält die neuen Verbindungen in einem Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

R ein Wasserstoffatom, eine niedrigmolekulare Alkylgruppe, eine niedrigmolekulare Alkenylgruppe oder eine von einer Alkylcarbonsäure mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder einer Arylcarbonsäure mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen abgeleitete Acylgruppe,

R₁ eine Hydroxylgruppe, eine niedrigmolekulare Alkoxygruppe, eine niedrigmolekulare Dialkylaminoalkoxygruppe, eine niedrigmolekulare Dihydroxyalkoxygruppe, eine Aminogruppe oder eine monosubstituierte oder disubstituierte Aminogruppe,

A und B gemeinsam eine Alkylengruppe der Formel $-(\text{CH}_2)_m-$ oder $-\text{CH}_2-$, eine Thiaalkylengruppe der Formel $-\text{Z}-\text{CH}_2-$,

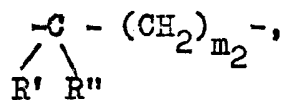
210 134

AP C 07 D/ 210 134

54 796 12

- 9 -

eine Alkenylengruppe der Formel $-(CH_2)_{m_1}-CH=CH-$ oder
eine substituierte Alkylengruppe der Formel



worin Z für ein Schwefelatom, eine $-\overset{|}{S} \rightarrow O$ -Gruppe
oder eine $-SC_2$ -Gruppe,
von den Gruppen R' und R'' entweder eine für ein
Wasserstoffatom und die andere für eine niedrig-
molekulare Alkylgruppe oder beide gleichzeitig für

- 14 -

gleichartige oder verschiedene niedrigmolekulare Alkylgruppen,

m und m_2 unabhängig voneinander für 1 oder 2 und m_1 für 0, 1 oder 2 stehen, und

5 n 0 oder 1 bedeuten,

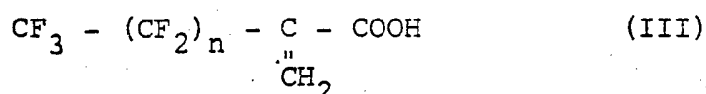
das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Thiocarbon-
säure der allgemeinen Formel II



10

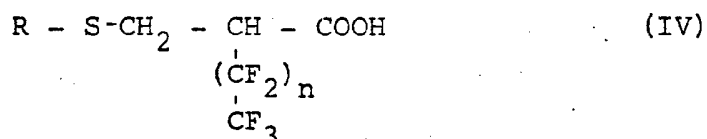
worin

R für den Rest einer Alkylcarbonsäure oder einer Aryl-
carbonsäure mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht,
mit einer substituierten α -Trifluormethyl-acrylsäure
15 der allgemeinen Formel III



worin n für 0 oder 1 steht,

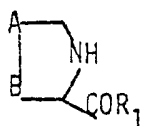
20 kondensiert, so daß man eine ω -Thio- α -trifluormethyl-
propionsäure der allgemeinen Formel IV



25 worin R und n die oben angegebenen Bedeutungen be-
sitzen,

erhält,

die man als solche oder in Form eines ihrer funktionellen
Derivate mit einer optisch aktiven oder racemischen Pyrro-
30 lidinyl-carbonsäure der allgemeinen Formel V

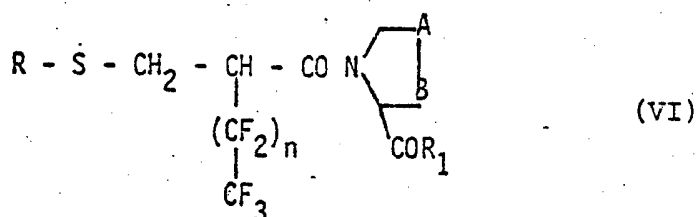


(V)

worin A und B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und

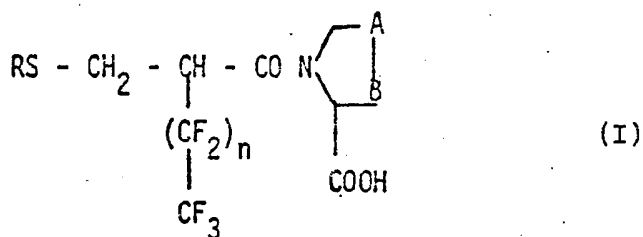
R_1 für eine niedrigmolekulare Alkoxygruppe, eine Aminogruppe oder eine monosubstituierte oder disubstituierte Aminogruppe steht,

kondensiert, so daß man das Amid der allgemeinen Formel VI



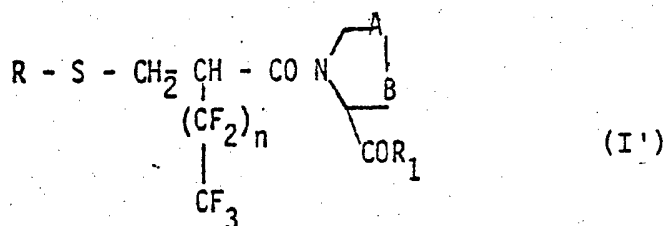
10 worin R für eine von einer Alkylcarbonsäure oder einer Arylcarbonsäure abgeleitete Acylgruppe steht, R_1 eine niedrigmolekulare Alkoxygruppe, eine Aminogruppe oder eine monosubstituierte oder disubstituierte Aminogruppe darstellt, und

15 A und B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, erhält, die man entweder vollständig verseifen kann, so daß man die Pyrrolidinyl-4-carbonsäure der allgemeinen Formel I



worin R ein Wasserstoffatom darstellt, und n, A und B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, erhält,

25 oder teilweise hydrolysieren kann, so daß man das Amid der Pyrrolidinyl-4-carbonsäure der allgemeinen Formel I'



worin R_1 für eine niedrigmolekulare Alkoxygruppe,
 eine Aminogruppe oder eine monosubstituierte oder di-
 5 substituierte Aminogruppe, und
 R für ein Wasserstoffatom stehen,

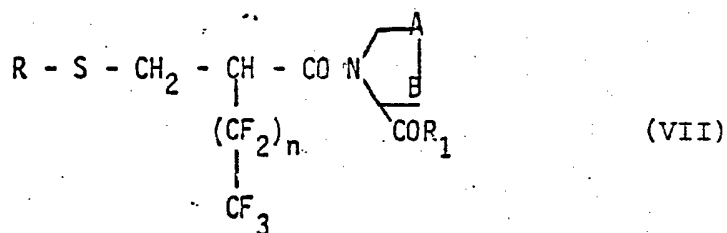
erhält,

oder das man mit Hilfe physikalischer oder chemischer Methoden in seine Diastereoisomeren trennen kann,

10 oder, wenn die Gruppe Z der Verbindung der allgemeinen Formel I für ein Schwefelatom steht, mit einem geeigneten Oxidationsmittel zu dem Sulfoxid($\text{S}=\text{O}$) oder dem Sulfon oxidieren kann.

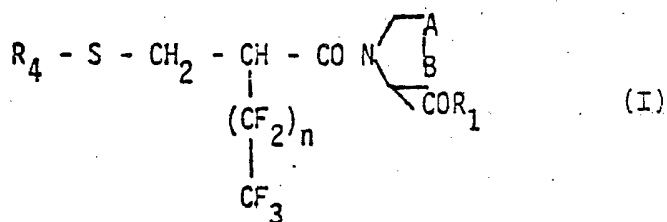
15 Es ist weiterhin möglich, die ω -Thio- α -trifluormethylpropionsäure der allgemeinen Formel IV in die optischen Antipoden aufzuspalten, indem man mit einer optisch aktiven Base ein Salz bildet, und die in die optischen Antipoden aufgespaltene Säure der allgemeinen Formel IV mit
 20 der Pyrrolidiny-4-carbonsäure der allgemeinen Formel I in optisch aktiver oder racemischer Form zu kondensieren.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I', in der R_1 für eine niedrigmolekulare Alkoxygruppe und R für ein Wasserstoffatom stehen, können anschließend durch Umsetzung mit
 25 einem Alkylierungsmittel, einem Aralkylierungsmittel oder einer Alkenylierungsmittel alkyliert, aralkyliert oder alkenyliert werden, so daß man ein Derivat der allgemeinen Formel VII



worin R_4 für eine niedrigmolekulare Alkylgruppe, eine niedrigmolekulare Alkenylgruppe oder eine niedrigmolekulare Aralkylgruppe und

R_1 für eine niedrigmolekulare Alkoxygruppe stehen, erhält, die man anschließend zu einer Pyrrolidinyll-carbonsäure der allgemeinen Formel I

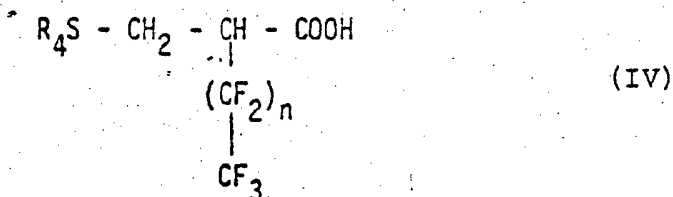


in der

R_4 für eine niedrigmolekulare Alkylgruppe, eine niedrigmolekulare Alkenylgruppe oder eine niedrigmolekulare Aralkylgruppe steht,

A und B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R_1 eine Hydroxylgruppe darstellt, hydrolysieren kann.

- Man kann die Verbindungen der allgemeinen Formel VII auch dadurch herstellen, daß man ein Alkylthiol, Alkenylthiol oder Aralkylthiol der allgemeinen Formel R_4SH , worin R_4 für eine niedrigmolekulare Alkylgruppe, eine niedrigmolekulare Alkenylgruppe oder eine niedrigmolekulare Aralkylgruppe steht, mit einer α -Trifluormethyl-acrylsäure der allgemeinen Formel III kondensiert, so daß man die ω -Thio- α -trifluormethyl-propionsäure der allgemeinen Formel IV



in der R_4 für eine niedrigmolekulare Alkylgruppe,
 eine niedrigmolekulare Alkenylgruppe oder eine nie-
 5 drigmolekulare Aralkylgruppe steht,
 erhält, die man dann mit der Pyrrolidiny-carbonsäure der
 allgemeinen Formel V umsetzt.

Die Trennung der Diastereoisomeren der Verbindungen der
 10 allgemeinen Formel I erfolgt vorzugsweise unter Anwendung
 physikalischer Methoden durch Dampfphasenchromatographie,
 Hochdruckflüssigkeitschromatographie oder durch Mitreißen
 bei gegenseitiger Sättigung.

Die Aufspaltung der Diastereoisomeren in ihre optischen
 Antipoden erfolgt vorzugsweise über die Salze der Verbin-
 dungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 für eine Hy-
 droxylgruppe steht, die man mit Hilfe einer optisch akti-
 ven Base, wie beispielsweise Brucin, Strychnin, Spartein,
 20 Ephedrin, d-threo-1-p-Nitrophenyl-2-dimethylamino-propan-
 1,3-diol, d-Glucosamin oder l-Streptamin bildet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 für
 eine Hydroxylgruppe steht, ergeben Salze mit anorganischen
 25 oder organischen Basen, beispielsweise Natriumsalze, Ka-
 liumsalze, Lithiumsalze, Ammoniumsalze, Calciumsalze, Ma-
 gnesiumsalze, Aluminiumsalze; Salze mit Alkylaminen, wie
 Methylamin, Dimethylamin, Methyläthylamin, Diisopropyl-
 amin oder Triäthylamin; Salze mit Arylalkylaminen, wie
 30 mit Benzylamin, Phenäthylamin oder Methylbenzylamin; Sal-
 ze mit Cycloalkylaminen, wie beispielsweise Cyclopropyl-
 amin oder Dicyclohexylamin; Salze mit (Cycloalkyl)-alkyl-
 aminen, wie beispielsweise (Cyclopropyl)-äthylamin; Salze

mit Aminozuckern, wie beispielsweise Glucosamin, Mannosamin, N-Methylglucamin; und Salze mit Aminosäuren, wie Glycin oder Arginin.

- 5 Gemäß bevorzugten Ausführungsformen führt man das erfindungsgemäße Verfahren wie folgt durch:

Man bewirkt die Kondensation der α -Trifluormethyl-acrylsäure der allgemeinen Formel III mit dem Thiol der allgemeinen Formel II in Gegenwart oder in Abwesenheit eines
10 Lösungsmittels bei einer Temperatur von etwa 0°C.

Die Kondensation der ω -Thio- α -trifluormethyl-propionsäure der allgemeinen Formel IV mit der Pyrrolidiny-carbonsäure der allgemeinen Formel V bewirkt man vorzugsweise
15 in Gegenwart eines die Carboxylgruppe aktivierenden Mittels, wie beispielsweise eines Dialkylcarbodiimids, eines Dicycloalkylcarbodiimids, von Äthoxyacetylen oder Carbonyldiimidazol.

20 Die Kondensation der Pyrrolidiny-carbonsäure der allgemeinen Formel V mit dem Derivat der allgemeinen Formel IV erfolgt vorzugsweise unter Anwendung eines Esters, eines Amids oder eines Salzes dieser Verbindung.

25 Die Kondensation der Pyrrolidiny-carbonsäure der allgemeinen Formel IV mit der ω -Thio- α -trifluormethyl-propionsäure der allgemeinen Formel IV wird vorzugsweise in der Weise durchgeführt, daß man ein funktionelles Derivat der
30 Säure der allgemeinen Formel IV, beispielsweise ein Säurehalogenid, ein Säureanhydrid, ein mit Chlorameisensäure-äthylester gebildetes gemischtes Anhydrid oder einen niedrigmolekularen Alkylester verwendet.

35 Die teilweise Verseifung bewirkt man mit Vorteil in einem

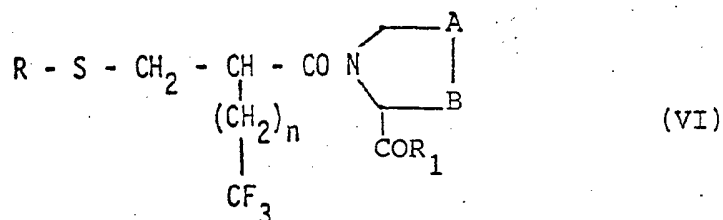
schwach basischen Medium, beispielsweise in Gegenwart von verdünntem Ammoniak, Calciumhydroxid oder Bariumhydroxid.

- 5 Die vollständige Hydrolyse bewirkt man vorzugsweise in saurem Medium, beispielsweise in Gegenwart von Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Perchlorsäure in wässrigem Medium.

- 10 Die Oxidation des Schwefelatoms unter Bildung des Sulf-
oxids bewirkt man vorzugsweise unter Verwendung eines
Peroxids, wie beispielsweise Wasserstoffperoxid, Benzol-
peroxid, Monoperphthalsäure oder Benzonitril-N-oxid.

- 15 Die Oxidation des Schwefelatoms zu der Sulfongruppe
wird vorzugsweise dadurch bewirkt, daß man die Verbindung
der allgemeinen Formel I entweder zunächst in das Sulf-
oxid und dann in das Sulfon oder direkt zu dem Sulfon
oxidiert, indem man ein stärkeres Oxidationsmittel ver-
20 wendet, wie beispielsweise Kaliumpermanganat in alkali-
ischem Medium oder Chromsäureanhydrid in Pyridin.

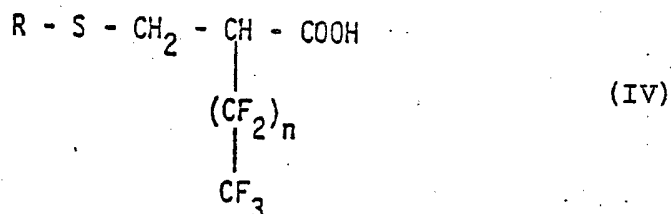
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ für eine niedrigmolekulare Dihydroxyalkylgruppe oder eine niedrigmolekulare (Diniedrigalkylamino)-alkylgruppe darstellt, erhält man aus den Verbindungen der allgemeinen Formel VI



- 30 in der R für eine von einer Alkylcarbonsäure oder einer Arylcarbonsäure abgeleitete Acylgruppe und

5 R_1 für eine niedrigmolekulare Alkoxygruppe stehen, durch Umesterung entweder mit einem freien Glykol oder einem Glykol mit lediglich einer freien Alkoholfunktion, oder mit einem Aminoalkohol in einem Lösungsmittel mit hohem Siedepunkt.

10 Die Erfindung betrifft ferner als Zwischenprodukte für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I die ω -Thio- α -trifluormethyl-propionsäuren der allgemeinen Formel IV



15 in der
R eine von einer Alkylcarbonsäure oder einer Arylcarbonsäure mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen abgeleitete Acylgruppe und
n 0 oder 1 bedeuten,
in racemischer oder optisch aktiver Form.

20 Der hierin verwendete Ausdruck "niedrigmolekulare Alkylgruppe" steht für eine gesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in gerader oder verzweigter Kette. Beispiele für solche Gruppen sind Methyl-,
25 Äthyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, sek.-Pentyl- und n-Hexylgruppen.

30 Der Begriff "niedrigmolekulare Alkenylgruppe" umfaßt eine Kohlenwasserstoffgruppe mit einer oder mehreren Doppelbindungen und 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Allyl-, Methallyl-, Dimethylallyl-, Isopentenyl-,

Butenyl-, Buta-1,4-dienyl- und Triallylmethyl-gruppen.

Die Bezeichnung "Arylgruppe" steht für einen Benzolkern oder einen Naphthalinkern, der unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten, wie Halogenatomen, niedrigmolekularen Alkoxygruppen, Alkylgruppen, Hydroxylgruppen oder Trifluormethylgruppen substituiert sein kann. Beispiele für solche Gruppen sind die 3,4-Dimethoxy-phenylgruppe, die 2,4-Dichlorphenylgruppe, die m-Trifluormethylphenylgruppe, die 3,4,5-Trimethoxy-phenylgruppe, die 2,6-Dimethyl-phenylgruppe, die 3,5-Dimethoxy-phenylgruppe, die 6,7-Dimethoxy-naphthylgruppe oder die 4-Hydroxyphenylgruppe.

Der Ausdruck "Aryl-(niedrigalkyl)-gruppe" ist in gleicher Weise definiert und schließt beispielsweise die 3,4-Dimethoxy-benzylgruppe, die m-Trifluormethyl-benzylgruppe, die α -Methyl-benzylgruppe, die Phenyläthylgruppe, die Phenylpropylgruppe, die β -Methyl-phenyläthylgruppe, die p-Chlorbenzylgruppe, die Methylendioxy-benzylgruppe und die Benzylgruppe ein.

Die als Ausgangsmaterialien eingesetzten α -Trifluormethyl-acrylsäuren erhält man nach dem von M.W. Buxton et al. (J. Chem. Soc. (1954) Seite 366) beschriebenen Verfahren. Insbesondere erhält man die α -Pentafluoräthylacrylsäure nach diesem Verfahren, ausgehend von Pentafluoräthyl-methylketon-cyanhydrin.

Erfindungsbeispiel

Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung der Erfindung.

B e i s p i e l 1

N-(3-Acetylthio-2-trifluormethyl-propionyl)-pyrrolidinyl-
2-carbonsäureäthylester.

5

Stufe a

dl-3-Acetylthio-2-trifluormethyl-propionsäure.

Man beschickt einen in einem Eisbad gekühlten Kolben mit
10 16,2 g α -Trifluormethyl-acrylsäure und gibt dann nach und
nach 8,75 g Thioessigsäure zu. Man beläßt während einer
viertel Stunde in Kontakt, wobei man die Innentemperatur
bei etwa 0°C hält. Dann destilliert man die Mischung und
fängt 21,4 g einer Hauptfraktion auf. Man reinigt sie
15 durch fraktionierte Destillation und erhält die dl-Acetyl-
thio-2-trifluormethyl-propionsäure, die bei 145 bis 150°C/
15 mm Hg siedet. Man erhält die Verbindung mit einer Aus-
beute von 86 % der Theorie.

20 $n_D^{22} = 1,438.$

Stufe b

dl-3-Acetylthio-2-trifluormethyl-propionsäurechlorid.

25 Man vermischt 9,15 g 3-Acetylthio-2-trifluormethyl-propion-
säure mit 13 ml frisch destilliertem Thionylchlorid. Man
erhitzt während 3 Stunden zum Sieden am Rückfluß und
destilliert dann im Vakuum, um das überschüssige Reagens
und die gebildeten Chlorwasserstoffsäure zu vertreiben.
30 Man reinigt den trockenen Rückstand durch Destillation
im Vakuum, wobei man 7,9 g (Ausbeute = 80 %) dl-3-Acetyl-
thio-2-trifluormethyl-propionsäurechlorid erhält, die bei
80 bis 82°C/16 mm Hg siedet.

Analyse: Chlor

berechnet: 15,11 %

gefunden: 15,22 %

5 Stufe_c

dl-N-(3-Acetylthio-2-trifluormethyl-propionyl)-L-pyrrolidinyl-2-carbonsäureäthylester und dessen Epimere.

Man beschickt einen Dreihalskolben, der mit einem mechanischen Rührer ausgerüstet ist, mit 3,6 g dl-3-Acetylthio-2-trifluormethyl-propionsäurechlorid, das man in 20 ml Benzol gelöst hat, und gibt dann eine Lösung von 2,2 g L-Prolinäthylester in 20 ml Benzol und 8,9 ml einer 2m Triäthylaminlösung in Benzol zu. Man rührt die Reaktionsmischung während 12 Stunden bei einer Temperatur von weniger als 5°C und wäscht anschließend das Reaktionsmedium bis zum Verschwinden der Chlorionen. Anschließend dekantiert man die organische Phase ab, trocknet sie und dampft sie im Vakuum ein. Man erhält den dl-N-(3-Acetylthio-2-trifluormethyl-propionyl)-L-prolinäthylester in Form einer Mischung der Epimeren mit einer Ausbeute von 95 %.

Analyse: $C_{13}H_{18}F_3NO_4S = 341,34$

25		C %	H %	N %
	berechnet:	45,74	5,31	4,10
	gefunden:	44,95	5,23	4,33

Man bewirkt die Trennung der Epimeren durch Dampfphasenchromatographie unter Verwendung einer nichtpolaren Säule (SE_{30}), die eine Länge von 1 m besitzt und bei einer Ofentemperatur von 150°C betrieben wird. Durch Umkristallisation aus Hexan erhält man die reinen Epimeren.

Epimeres I: Schmelzpunkt = 74 bis 78°C.

α 721 bei 578,um + 38,9° (c = 1 % Äthanol)

bei 365,um + 127° (c = 1 % Äthanol)

5 Analyse: $C_{13}H_{18}F_3NO_4S = 341,34$

	C %	H %	N %	S %
berechnet:	45,74	5,31	4,10	9,39
gefunden:	45,46	5,30	4,12	9,36

10

Das NMR-Spektrum ist mit der angegebenen Struktur verträglich (Anwesenheit sämtlicher erwarteter Protonen).

15

Der N-(3-Acetylthio-2-trifluormethyl-propionyl)-L-pyrrolidiny-2-carbonsäureäthylester (Epimeres I) ist ein Feststoff, der in organischen Lösungsmitteln löslich und in Wasser unlöslich ist.

Beispiel 2

20

N-(3-Acetylthio-2-trifluormethyl-propionyl)-thiazolidiny-4-carbonsäuremethylester.

25

Nach der Verfahrensweise von Beispiel 1, Stufe c, erhält man ausgehend von 4,68 g 3-Acetylthio-2-trifluormethyl-propionsäurechlorid und 2,95 g des (linksdrehenden Isomeren) des Thiazolidiny-4-carbonsäuremethylesters einen trockenen Rückstand von 5,7 g. Zum Zweck der Analyse wird eine Probe von 2,8 g bei einem Druck von 0,1 mm Hg destilliert, wobei das Produkt bei 152 bis 164°C überdestilliert. Man erhält ein viskoses öliges Produkt, das schwach gelb gefärbt ist.

30

$$n_{22}^D = 1,5030$$

35

IR-Spektrum:

Carbonylbande bei 1750 cm^{-1}

Carbonylbande des Thioesters bei 1690 cm^{-1}

Carbonylbande des tertiären Amids bei 1660 cm^{-1}

5

Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NS}_2\text{O}_4\text{F}_3 = 345,36$

	C %	H %	N %	S %
berechnet:	38,25	4,08	4,05	18,56
10 gefunden:	38,37	4,16	4,26	18,64

Die Dampfphasenchromatographie läßt erkennen, daß das Produkt eine Mischung der Epimeren ist.

15 Drehwert ($c = 1\%$ Methanol) bei

578 m_μ $70,5^\circ$

546 m_μ $80,5^\circ$

436 m_μ $142,3^\circ$

365 m_μ $241,4^\circ$

20

NMR-Spektrum:

Drei Protonen zwischen 5,3 und 4,4 ppm

Drei Singulett-Protonen (CH_3) bei 3,8 ppm

Fünf massive Protonen bei 3,3 ppm

25 Zwei Singulett-Protonen (CH_2) bei 2,4 ppm.

Beispiel 3

30 N-(3-Thio-2-trifluormethyl-propionyl)-pyrrolidinyl-2-carbonsäureäthylester.

Man löst 1,08 g N-(3-Acetylthio-2-trifluormethyl-propionyl)-pyrrolidinyl-carbonsäureäthylester (in Form der Epimerenmischung) in 15 ml Wasser und 2,7 ml konzentriertem
35 Ammoniak. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur gibt

man 20 ml eisgekühltes Wasser zu und läßt den Niederschlag dann während 1 Stunde stehen. Man filtriert ab, saugt ab und extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit Äthylacetat. Man dekantiert die wäßrige Phase ab und engt sie zur
5 Trockne ein. Man suspendiert das Ammoniumsalz des N-(3-Thio-2-trifluormethyl-propionyl)-pyrrolidinyll-carbonsäure-äthylesters in Alkohol (80°) und säuert mit einigen ml Essigsäure an. Dann extrahiert man die Lösung mit Äthylacetat, trennt die Äthylacetatlösungen ab, wäscht sie und
10 engt sie im Vakuum zur Trockne ein. Man kristallisiert den trockenen Rückstand aus einer Äthylacetat/Hexan-Mischung um und erhält die Titelverbindung mit einer Ausbeute von 51 %.

15 B e i s p i e l 4

N-(3-Thio-2-trifluormethyl-propionyl)-pyrrolidinyll-2-carbonsäure.

20 Man suspendiert 2,7 g N-(3-Acetylthio-2-trifluormethyl-propionyl)-pyrrolidinyll-2-carbonsäureäthylester (in Form der Epimerenmischung) in 25 ml Dioxan. Dann gibt man 1,5 ml einer gesättigten Chlorwasserstofflösung in Methanol zu und rührt die Mischung während 12 Stunden bei 0 bis
25 5°C.

Anschließend dampft man im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den Rückstand mit einer Äther/Hexan-Mischung auf. Nach dem Filtrieren löst man das unlösliche Produkt in
30 warmem Äthylacetat. Man gibt anschließend 1,85 ml Dicyclohexylamin zu und füllt durch Abkühlen das Dicyclohexylaminsalz der N-(3-Thio-2-trifluormethyl-propanoyl)-pyrrolidinyll-2-carbonsäure aus. Man filtriert es ab, trocknet es und reinigt es durch Umkristallisation aus
35 Isopropyläther. Ausbeute = 1,41 g.

B e i s p i e l 5

Pharmakologische Untersuchung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden durch Verabreichen an Gruppen von Bastardhunden untersucht, die man zuvor mit Chloralose betäubt hat und die mit Hilfe einer Beatmungs Vorrichtung (Mark VII Bird) künstlich beatmet werden.

10

Man mißt den Arterienblutdruck der Hunde mit einer über die Oberschenkelarterie in die Aorta eingeführten Katheters mit Hilfe einer Druckmeßeinrichtung (Statham P 23Db). Die Meßwerte werden mit Hilfe eines Schreibers (Brusch 400) aufgezeichnet.

15

Dann verabreicht man den Tieren auf intravenösem Wege Angiotensin I und Angiotensin II in Dosierungen von 300 µg/kg. Man erstellt für jedes dieser Hormone eine Dosis/Wirkungs-Kurve. Anschließend injiziert man die erfindungsgemäßen Verbindungen auf intravenösem Wege in Dosierungen zwischen 25 und 2000 µg/kg. Dann ermittelt man 15 Minuten nach der Injektion der zu untersuchenden Verbindungen eine zweite Dosis/Wirkungs-Kurve für Angiotensin I und Angiotensin II.

20

25

Die hierbei erhaltenen Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt.

30

TABELLE

Verbindung von Beispiel	Dosis	Inhibierung (%)
1	25 µg/kg	13
	50 µg/kg	29
	100 µg/kg	50

35

TABELLE (Fortsetzung)

Verbindung von Beispiel		Dosis	Inhibierung (%)
5		200 μ g/kg	54
		500 μ g/kg	71
		1 mg/kg	79
		2 mg/kg	83
10	2	25 μ g/kg	15
		50 μ g/kg	19
		100 μ g/kg	24
		200 μ g/kg	28
		500 μ g/kg	32
		1 mg/kg	41
15		2 mg/kg	48

Weiterhin wurde die Toxizität an Mäusen des Stammes Swiss in Dosierungen von 1 bis 100 mg/kg auf intravenösem Wege ermittelt, wobei sich keinerlei Toxizitätsphänomene feststellen ließen.

20

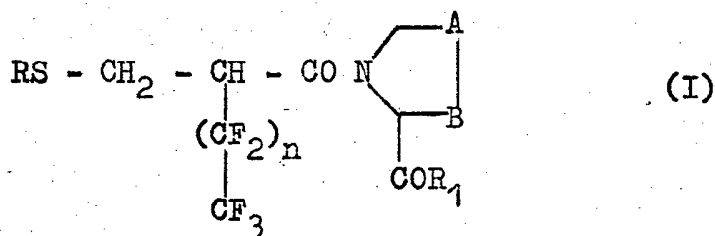
Wien, den 21. Dezember 1978

Die Anmelderin
durch:

- 26 -

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung neuer N-substituierter ω -Thiobutyramide der allgemeinen Formel I



worin

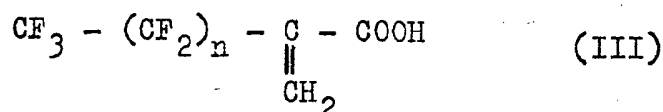
R Wasserstoff, eine niedrig-molekulare Alkylgruppe, eine niedrigmolekulare Alkenylgruppe, eine niedrigmolekulare Aralkylgruppe, eine Acylgruppe einer niedrigmolekularen Alkylcarbonsäure oder Arylcarbonsäure mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen,

R₁ eine Hydroxylgruppe, eine niedrigmolekulare Alkoxygruppe, eine niedrigmolekulare Dialkylaminoalkoxygruppe, eine dihydrosubstituierte niedrigmolekulare Alkoxygruppe, eine Aminogruppe, eine monosubstituierte oder disubstituierte Aminogruppe,

A und B zusammen eine niedrigmolekulare Alkylengruppe der Formel $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-$, eine Thioalkylengruppe der Formel $-\text{Z}-\text{CH}_2-$, eine niedrigmolekulare Alkenylgruppe der Formel $-(\text{CH}_2)_{m_1}-\text{CH}=\text{CH}-$ oder eine substituierte niedrigmolekulare Alkylengruppe der Formel $-\text{C}(\text{R}'\text{R}'')-(\text{CH}_2)_{m_2}-$, worin Z ein Schwefelatom, eine Sulfinylgruppe der Formel $-\text{SO}$ oder eine Sulfonylgruppe der Formel $-\text{SO}_2$ ist, R' und R'' gleich oder verschieden Wasserstoff oder eine niedrigmole-

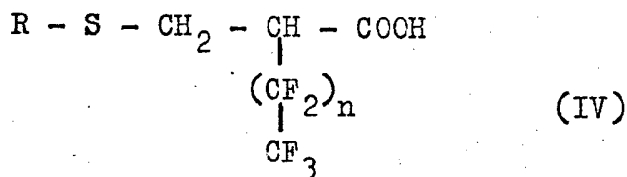
- 27 -

kulare Alkylgruppe sind,
 n null oder eins ist,
 m und m₂ gleich oder verschieden ein oder zwei sind,
 m₁ null, eins oder zwei ist
 und der Salze der Amide der allgemeinen Formel I
 mit anorganischen oder organischen Basen sowie der
 Diastereoisomeren und/oder optischen Isomeren der Verbin-
 dungen der Formel I sowie gegebenenfalls deren pharmazeu-
 tischen Zubereitungen, gekennzeichnet dadurch, daß man
 eine Thiocarbonsäure der allgemeinen Formel II R-SH (II)
 worin R eine niedrigmolekulare Alkylcarbonyl- oder
 Arylcarbonylgruppe ist mit einer α -Trifluormethylacryl-
 säure der allgemeinen Formel III



worin

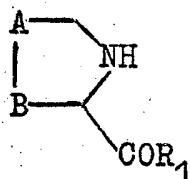
n null oder eins ist,
 kondensiert wird, und die erhaltene ω -Thio- α tri-fluor-
 methylpropionsäure der allgemeinen Formel IV



worin R und n die obengenannten Bedeutungen haben oder
 ein funktionelles Derivat davon mit einer racemischen oder
 optisch aktiven substituierten

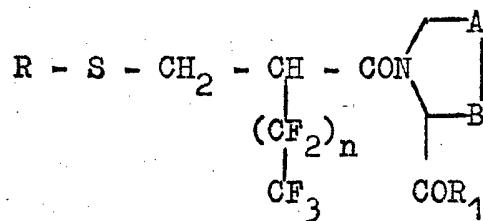
- 28 -

Pyrrolidinyldcarbonsäure der allgemeinen Formel V



(V)

in der A und B die obengenannte Bedeutung haben und R_1 eine niedrigmolekulare Alkoxygruppe, eine Aminogruppe, eine monosubstituierte Aminogruppe oder eine disubstituierte Aminogruppe sind, kondensiert und das erhaltene Amid der allgemeinen Formel VI

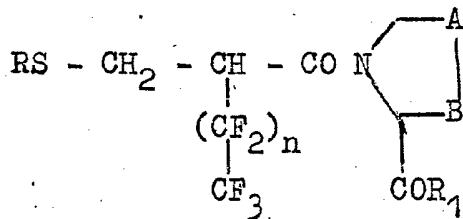


(VI)

worin

R ein Alcyrest einer Niedrigalkyl-Carbonsäure oder einer Arylcarbonsäure ist,

R_1 , A und B die obengenannte Bedeutung haben, entweder einer teilweisen Hydrolyse unterwirft, um den entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I'



(I')

herzustellen, worin

R Wasserstoff und

210 134

AP C 07 D /210 134

54 796 12

- 29 -

R₁ eine niedrigmolekulare Alkoxygruppe, eine Amino-, monosubstituierte Amino- oder disubstituierte Aminogruppe ist,

oder eine Totalhydrolyse im basischen Medium durchführt, um zu der entsprechenden Säure der allgemeinen Formel I zu gelangen, worin

R Wasserstoff ist und

n, A und B die obengenannten Bedeutungen besitzen, oder wenn Z für ein Schwefelatom steht, zu der entsprechenden Verbindung, in der Z eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe darstellt, oxydiert und/oder eine erhaltene Verbindung mit einer anorganischen oder organischen Base in ein Salz überführt und/oder in ihre Diastereoisomeren und/oder optischen Isomeren auftrennt sowie gegebenenfalls diese mit einem inerten, nicht toxischen pharmazeutisch anwendbaren Träger mischt.