



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 244 134 A1

4(51) C 07 D 277/24
C 07 D 277/28

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

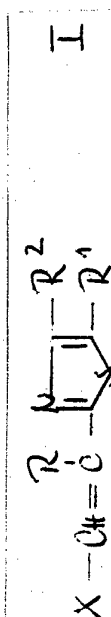
(21)	WP C 07 D / 284 987 5	(22)	23.12.85	(44)	25.03.87
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	Akademie der Wissenschaften der DDR, 1080 Berlin, Otto-Nuschke-Straße 22/23, DD
(72)	Knoll, Alexander; Liebscher, Jürgen, Doz. Dr. sc.; Pätzelt, Michael; Heder, Gottfried, Dr. rer. nat.; Siems, Wolf-Eberhard, Dr. rer. nat., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Vinylthiazolen

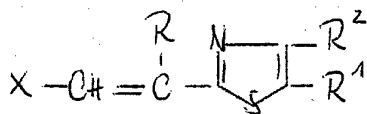
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Vinylthiazolen der allgemeinen Formel I. Das Ziel der Erfindung besteht darin, substituierte 2-Vinylthiazole zu entwickeln, die Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-hemmende Eigenschaften besitzen und in β -Stellung des Vinylrestes auch monosubstituierte Amingruppen tragen können. Die Aufgabe, ein Herstellungsverfahren für solche Verbindungen zu entwickeln, wurde dadurch gelöst, daß Vinylthiazole mit nucleophilen Reagenzien oder substituierte Acrylsäurethioamide mit Halogencarbonylverbindungen umgesetzt werden.

Formel I

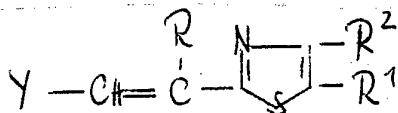


Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Vinylthiazolen der allgemeinen Formel I,



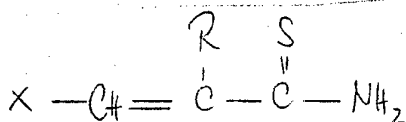
in der R Wasserstoff, Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl oder Cyano, R¹ Wasserstoff, Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, Heteroaryl, eine Carbonylgruppe, wie zum Beispiel Acyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl oder Hydroxycarbonyl, Nitro, Cyano oder einen substituierten Alkenylrest, R² Wasserstoff, Alkyl oder einen substituierten oder unsubstituierten Aryl- oder Heteroarylrest und X eine Hydroxy- oder eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe darstellen, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Vinylthiazol der allgemeinen Formel II



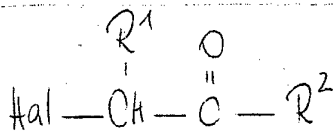
mit der R, R¹ und R² erklärten Bedeutung und in der Y für eine Abgangsgruppe, wie zum Beispiel eine Hydroxy-, eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe, oder ein Halogen steht, die jedoch von X verschieden sein muß, mit einem nucleophilen Reagenz der allgemeinen Formel III



mit der für X erklärten Bedeutung, gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel oder Wasser, vorteilhafterweise in Gegenwart einer Säure oder daß ein substituiertes Acrylnitril der allgemeinen Formel IV



mit der für R und X erklärten Bedeutung, mit einer Halogencarbonylverbindung der allgemeinen Formel V

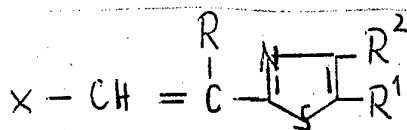


mit der für R¹ und R² erklärten Bedeutung und in der Hal für ein Halogen steht, vorteilhafterweise in einem organischen Lösungsmittel und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umgesetzt wird.

- Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Lösungsmittel beispielsweise ein Alkohol, Acetonitril, Dioxan, Dimethylformamid oder Chloroform verwendet wird.
- Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Base beispielsweise ein Amin, ein Alkali-alkoholat oder ein Alkali-hydroxid verwendet wird.
- Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Säure beispielsweise eine Carbonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Zinkchlorid eingesetzt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Vinylthiazolen der allgemeinen Formel I,



in der R Wasserstoff, Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl oder Cyano, R¹ Wasserstoff, Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, Heteroaryl, eine Carbonylgruppe, wie zum Beispiel Acyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl oder Hydroxycarbonyl, Nitro, Cyano oder einen substituierten Alkenylrest, R² Wasserstoff, einen Alkylrest oder einen substituierten oder unsubstituierten Aryl- oder Heteroarylrest und X eine Hydroxy- oder eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe darstellen.

Unter diesen Verbindungen gibt es biologisch aktive Substanzen, besonders solche, die Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) hemmende Wirkung aufweisen.

Die Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie einsetzbar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

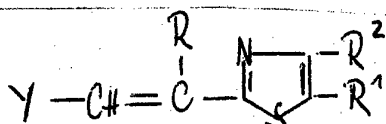
Es ist bekannt, daß sich 2-(β -Aminovinyl)thiazole durch Reaktion von N-(3-Aminothioacryloyl)-formamidinen mit acceptorsubstituierten Methylhalogeniden herstellen lassen (A. Knoll, J. Liebscher: J. prakt. Chem. **327**, 463 [1985]). Dieses Verfahren besitzt den Nachteil, daß keine Vertreter hergestellt werden können, die am Aminosubstituenten monosubstituiert sind. Weiterhin ist bekannt (A. Knoll, J. Liebscher: J. prakt. Chem. **327**, 463 [1985]), daß sich 2-(β -Aminovinyl)thiazole zu 2-(β -Hydroxyvinyl)thiazolen umsetzen lassen. Bislang fehlen Hinweise über eine Hemmwirkung dieser Verbindungen gegenüber dem Angiotensin-Converting-Enzym bzw. über Zusammenhänge zwischen ihrer Struktur und ihrer Wirkung.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, neue Verbindungen vom Typ der 2-Vinylthiazole zu entwickeln, die Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-inhibierende Wirkung besitzen. Gleichzeitig sollen Zusammenhänge zwischen der Struktur derartiger Verbindungen und ihrer ACE-hemmenden Wirkung aufgezeigt werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Vinylthiazolen zu entwickeln, das es gestattet, auch solche Vertreter herzustellen, die in β -Stellung des 2-Vinylsubstituenten auch monosubstituierte Aminogruppen tragen können. Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß ein Vinylthiazol der allgemeinen Formel II,



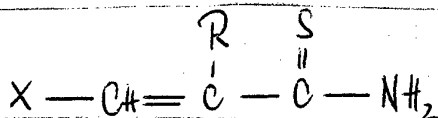
in der Wasserstoff, Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl oder Cyano, R^1 Wasserstoff, Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, Heteroaryl, eine Carbonylgruppe, wie zum Beispiel Acyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl oder Hydroxycarbonyl, Nitro, Cyano oder einen substituierten Alkenylrest, R^2 Wasserstoff, Alkyl oder einen substituierten oder unsubstituierten Aryl- oder Heteroarylrest und Y eine Abgangsgruppe, wie zum Beispiel eine Hydroxy-, eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe oder ein Halogen darstellen, die jedoch von X verschieden sein muß, mit einem nucleophilen Reagenz der allgemeinen Formel III,

HX

III

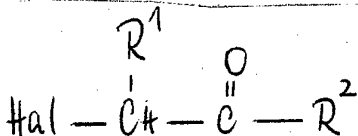
in der eine Hydroxy- oder eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe darstellen, vorteilhafterweise in Gegenwart einer Säure, wie zum Beispiel einer Carbonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Zinkchlorid, gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel oder Wasser umgesetzt wird.

Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich erfindungsgemäß auch auf anderem Wege herstellen, indem substituierte Acrylthioamide der allgemeinen Formel IV



IV

mit der für R und X erklärten Bedeutung mit einer Halogencarbonylverbindung der allgemeinen Formel V



V

mit der für R^1 und R^2 erklärten Bedeutung und in der Hal ein für Halogen steht, vorteilhafterweise in einem organischen Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie zum Beispiel Triethylamin, Natriumhydroxid, Natriummethanolat oder Pyridin, umgesetzt werden.

Tabelle 2 zeigt einen Überblick über die auf diesem Wege gewonnenen Verbindungen der allgemeinen Formel I. Substituierte 2-Vinylthiazole zeigen in Abhängigkeit von ihren Substituenten überraschenderweise einen biologischen Effekt im Sinne einer Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms EC. 3.4.15.1. und eignen sich daher prinzipiell zum Einsatz als antihypertensiv wirkende Arzneimittel. Durch Vermischen der neuen Verbindungen mit pharmazeutischen Trägerstoffen gelangt man zu den entsprechenden pharmazeutischen Verabreichungsformen. Die Ermittlung der ACE-Hemmung erfolgte in vitro an einem aus Schweinelunge isolierten Enzym mit Hip-His-Leu-OH als Substrat [Sepz. Aktivität: Freisetzung von 40.000 nMol His-Leu/min/mg Protein] bei 37°C. His-Leu-OH als enzymatisches Spaltprodukt wird dabei nach Umsetzung mit o-Phthalaldehyd fluorimetrisch bestimmt (Siems, W. E., G. Heder, N. W. Komissarowa, Zeitschr. für med. Labordiagnostik, **26** [1985] 232). Über das Ausmaß der Hemmung und bestehende Zusammenhänge zur chemischen Struktur der substituierten 2-Vinylthiazole sowie einiger bereits bekannter Verbindungen informieren die Tabellen 2 und 3. Daraus wird folgendes erkennbar.

1. 2-(β -Aminovinyl)thiazole und 2-(β -Hydroxyvinyl)thiazole mit einem substituierten oder unsubstituierten Benzoylrest in 5-Position sind wirksame ACE-hemmende Verbindungen mit IC_{50} -Werten $5 \times 10^{-5} M$ (Verbindungen 1–7, 22, 23 in Tabelle 2 und 30, 31, 34–36 in Tabelle 3).
 2. Ein in 5-Stellung vorhandener Acetylsubstituent in 2-(β -Aminovinyl)thiazolen senkt die ACE-hemmende Wirkung drastisch (Verb. 33).
 3. Der Ersatz des Arylrestes in 5-Position von 2-(β -Aminovinyl)thiazolen durch den entsprechenden Arylrest bewirkt eine Verminderung der ACE-Hemmung und das Dreifache (Verbindungen 31 und 32 in Tabelle 3)
- Die beschriebenen Verbindungen sind zum Teil neuartig. Die ACE-Hemmwirkung ist als international neuartig für diese Substanzklasse einzuschätzen. Das erfindungsgemäße Verfahren gestattet es, auch 2-(β -Aminovinyl) thiazole herzustellen, die eine monosubstituierte Aminogruppe tragen.
- Die Erfindung soll anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Darstellung von substituierten 2-Vinylthiazolen der allgemeinen Formel I (vgl. Tabelle 1)

Variante A

Eine Suspension von 0,01 Mol 2-Vinylthiazol der allgemeinen Formel II ($Y = \text{morpholino}$) in 15 ml Essigsäure wird mit 0,01 Mol des nucleophilen Reagenzes der allgemeinen Formel III versetzt und 5 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das beim Abkühlen, gegebenenfalls erst nach Verdünnen mit Wasser ausfallende Endprodukt der allgemeinen Formel I wird abgesaugt und umkristallisiert.

Variante B

Analog Variante A, jedoch wird Ethanol als Lösungsmittel verwendet und der Reaktionslösung 0,5 ml konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt.

Variante C

Analog Variante A, jedoch werden 0,01 Mol des substituierten 2-Vinylthiazoles der allgemeinen Formel I ($Y = OH$) verwendet.

Variante D

Analog Variante A, jedoch wird die Verbindung der allgemeinen Formel III als Hydrochlorid eingesetzt.

Variante E

0,01 Mol Acrylthioamid der allgemeinen Formel IV werden 15 ml Ethanol suspendiert und mit 0,01 Mol Halogenacetylverbindung der allgemeinen Formel V versetzt. Man erhitzt 5 min zum Sieden. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Endprodukt der allgemeinen Formel I abgesaugt und umkristallisiert.

Variante F

Analog Variante E, jedoch wird die Umsetzung im Beisein von 1 ml Triethylamin durchgeführt.

Beispiel 2

Bestimmung der Hemmung von Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)

Die Bestimmung der Hemmung von ACE durch substituierte 2-Vinylthiazole erfolgt unter Verwendung eines aus Schweinelunge isolierten ACE (Molekulargewicht: 270 000, elektrophoretisch einheitlich, Aktivität: Spaltung von 80 000 nMol Hip-His-Leu pro mg Enzymprotein (Lowry) bei 37°C pro Minute.).

Dabei wurde folgendermaßen verfahren:

Testansätze, bestehend aus jeweils 240 μl 0,11 M Kaliumphosphatpuffer (pH 8,3), der 0,33 M an NaCl ist und ACE-Aktivität von 0,2 nMol Hip-His-Leu-Spaltung/Min. enthalten, werden mit 5 μl Inhibitorlösung (Lösungsmittel: Dimethylformamid) versetzt und für 30 Minuten bei 37°C vorinkubiert. Mit Zusatz von 10 μl wäßriger Hip-His-Leu-Lösung (0,025 M) wird eine 30 Minuten währende enzymatische Reaktion gestartet, Reaktionsabbruch erfolgt mit je 1,45 ml 0,28 N NaOH. Das freigesetzte His-Leu wird mit 100 μl methanolischer o-Phthalaldehyd-Lösung (Reaktionszeit 10 Min.) in einen fluoreszierenden Komplex überführt. Nach Zusatz von 300 μl 2 N HCl erfolgt nach 45 Min. die Messung der Fluoreszenz im Spektralbereich bei 365 nm. Als Standard dient eine substratfreie Probe, die 10 μl einer 0,5166 M wäßrigen His-Leu-Lösung enthält.

Die Inhibitoraktivität wird ausgedrückt durch die Inhibitorkonzentration, die unter konstanten Arbeitsbedingungen (Testdurchführungen, Enzymaktivität) eine Enzymhemmung von 50% verursacht (IC_{50} -Werte).

Tabelle 1.: Hergestellte 2-Vinylthiazole der allgemeinen Formel I

Nr.	R	R ¹	R ²	X	Schmp./°C (Umkrist.)	Ausb./Var. in % d. Th.
1	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄ CO	H	O(C ₂ H ₄) ₂ N	170–172 (Methanol)	88/C
2	C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CO	H	O(C ₂ H ₄) ₂ N	158–160	69/C

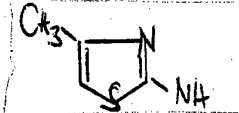
Nr.	R	R ¹	R ²	X	Schmp./°C (Umkrist.)	Ausb./Var. in % d. Th.
3	C ₆ H ₅	4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄ CO	H	O(C ₂ H ₄) ₂ N	(Acetonitril) 146–148	82/C
4	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CO	H	O(C ₂ H ₄) ₂ N	(Acetonitril) 130–134	87/C
5	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CO	H	O(C ₂ H ₄) ₂ N	(Methanol) 141–143	97/C
6	C ₆ H ₅	4-F-C ₆ H ₄ CO	H	O(C ₂ H ₄) ₂ N	(Methanol) 144–146	99/C
7	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄ CO	H	C ₆ H ₅ NH	(Acetonitril) 140–143	98/A
8	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄ CO	H	4-ClC ₆ H ₄ NH	(Acetonitril) 134–136	79/B
9	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄ CO	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄ NH	(Acetonitril) 124–126	96/A
10	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄ CO	H	4-HOCC ₆ H ₄ NH	(Methanol) 225–230	87/A
					(Acetonitril)	84/C
11	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄ COH	H		144–148 (Methanol)	99/A
12	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄ CO	H	CH ₃ NH	(Acetonitril) 163–165	78/A
13	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄ CO	H	CH ₃ NH	(Acetonitril) 166–169	70/D
14	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄ CO	H	CH ₃ CONHNH	(Acetonitril) 190–192	66/D
15	CN	4-BrC ₆ H ₄ CO	H	C ₆ H ₅ NH	(Acetonitril) 188–189	84/A
16	CN	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ NH	(Acetonitril) 204–205	68/C
17	CN	H	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄ NH	(Acetonitril) 201–203	66/E
18	CN	H	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄ NH	(Acetonitril) 250–252	57/F
19	CN	H	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄ NH	(Acetonitril) 217–218	60/F
20	CN	H	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄ NH	(Acetonitril) 130–134	78/F
21	C ₆ H ₅	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ NH	(Dioxan/Wasser) 201–202	79/E
22	C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CO	H	OH	(Acetonitril) 151–153	99/F
23	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄ CO	H	OH	(Acetonitril) 156–157	98/A
24	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄ CO	H	OH	(Acetonitril) 160–162	86/A
25	C ₆ H ₅	CH ₃ CO	H	OH	(Acetonitril) 194–197	92/A
26	C ₆ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CO	H	OH	(Acetonitril) 201–203	86/A
27	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ C ₆ H ₄ CO	H	OH	(Acetonitril) 186–187	85/A
28	C ₆ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	OH	(Acetonitril) 182–184	99/A
29	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄ CO	H	OH	(Acetonitril) 182–184	80/A
					(Acetonitril)	81/A

Tabelle 2: ACE-inhibitorische Wirkung von 2-Vinylthiazolen der allgemeinen Formel I

Nr.	R	R ¹	R ²	X	IC ₅₀ -Wert (μM)
1	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄ CO	H	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N	12
2	C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CO	H	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N	50
3	C ₆ H ₅	4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄ CO	H	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N	2,5
4	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CO	H	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N	45
5	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CO	H	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N	40
6	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄ CO	H	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N	40
7	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄ CO	H	C ₆ H ₅ NH	5
22	C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CO	H	OH	40
23	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄ CO	H	OH	32

Tabelle 3: ACE-inhibitorische Wirkung von bekannten 2-Vinylthiazolen der allgemeinen Formel I

Nr.	R	R ¹	R ²	X	IC ₅₀ -Wert (μM)
30	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄ CO	H	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N	3,5
31	C ₆ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CO	H	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N	15
32	C ₆ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N	50
33	C ₆ H ₅	CH ₃ CO	H	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N	100
34	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CO	H	(CH ₂) ₄ N	2,8
35	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄ CO	H	(CH ₂) ₄ N	3
36	ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄ CO	H	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N-	5