

# Hypertensiv wirksame 5-( $\omega$ -Aminoalkyl)aminoisoxazole: Synthese und Prüfung von Verbindungen mit einer Sulfamid- oder Carboxyl-Gruppe am Ende der Seitenkette

5-( $\omega$ -Aminoalkyl)aminoisoxazoles with Hypertensive Activity: Synthesis and Screening of Compounds with a Sulfamide or Carboxyl Function at the End of the Side Chain

Gerd Dannhardt<sup>a)</sup>\*, Peter Dominiak<sup>b)</sup> und Stefan Laufer<sup>a)</sup>

<sup>a)</sup> Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Georg-Voigt-Straße 14, D-6000 Frankfurt am Main 11

<sup>b)</sup> Physiologisches Institut der Universität München, Pettenkoferstraße 12, D-8000 München 2

Eingegangen am 17. Januar 1990

Struktur-Wirkungs-Untersuchungen zur kardiovaskulären Aktivität von 5-( $\omega$ -Aminoalkyl)- bzw. 5-( $\omega$ -Aminoalkyl)aminoisoxazolen<sup>1,2)</sup> zeigen, daß die Aminofunktion am Ende der Seitenkette wichtig für die genannte Wirkung ist. Jede Rigidisierung der Seitenkette<sup>3,4)</sup> vermindert die Hypertension bzw. hebt sie auf. Da unter physiologischen Bedingungen die  $\omega$ -ständige aliphatische Aminofunktion protoniert ist, sollte geprüft werden, ob diese Funktion durch andere polare und hydrophile, aber negativ geladene Gruppen ersetzt werden kann.

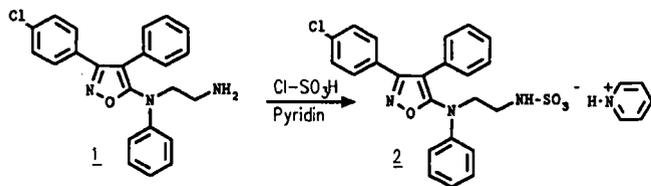


Abb. 1

Unter Beibehaltung des Isoxazolsubstitutionsmusters wird die bisher wirksamste Verbindung 1 in die Sulfamidsäure 2 überführt. Die Isolierung und Charakterisierung von 2 erfolgt als Pyridiniumsalz, die <sup>1</sup>H-NMR-Daten und das FAB-MS (Exp. Teil) stimmen mit der angegebenen Struktur überein.

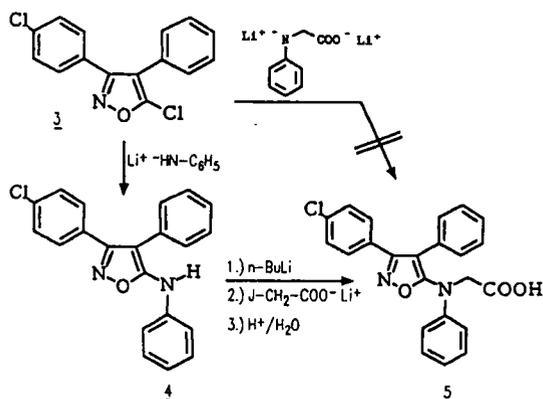


Abb. 2

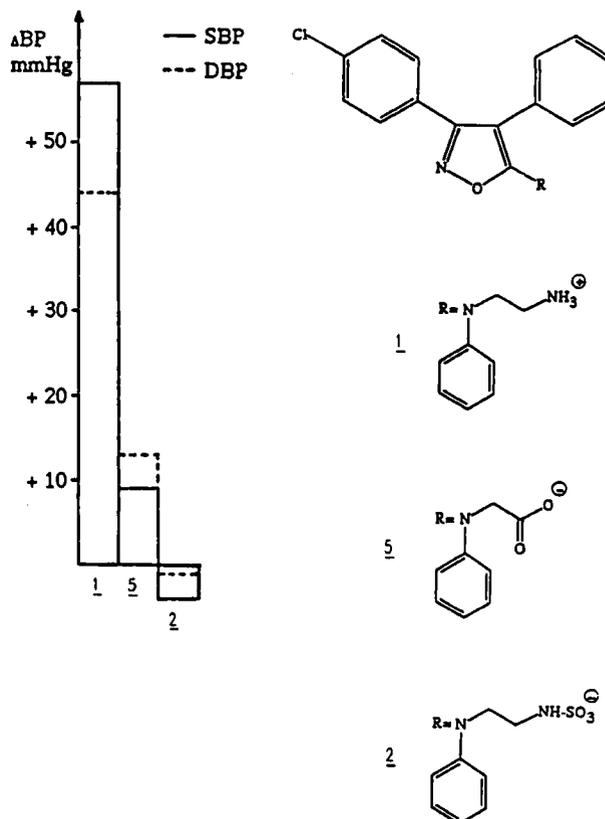


Abb. 3 Testergebnisse an der demedullierten Ratte (10<sup>-5</sup> Mol/Kg)  
SBP = systolischer Blutdruck, DBP = diastolischer Blutdruck

Zur Einführung einer N-Phenyl-N-Carboxymethyl-Seitenkette wurde zunächst die nucleophile Substitution am entspr. 5-Chlorisoxazol 3<sup>5)</sup> mit dem Dilithiumsalz des N-Phenyl-glycins versucht, die an der schlechten Löslichkeit dieses Salzes in den verwendeten Lösungsmitteln, z. B. THF bzw. Dioxan, scheiterte. Dagegen läßt sich 3 mit Lithiumanilid zum Anilinoisoxazol 4 umsetzen. Das nach Deprotonierung von 4 mit Butyllithium resultierende Anion ist ausreichend nucleophil, um Iodessigsäure unter Bildung von 5 zu substituieren.

Das IR-Spektrum von 5 weist die Carbonylbande bei 1730 cm<sup>-1</sup>, die OH-Valenzschwingungsbande bei 3440 cm<sup>-1</sup> aus. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum

Tabelle 1 Blutdruckänderungen an der demedullierten Ratte

Mol/kg	10 <sup>-6</sup>		3x10 <sup>-6</sup>		10 <sup>-5</sup>		2x10 <sup>-5</sup>		10 <sup>-4</sup>	
	SBP	DBP	SBP	DBP	SBP	DBP	SBP	DBP	SBP	DBP
2	2	0	-2	-1	-4	-1	14	14	L	
5	2	3	-1	1	9	13	7	8	L	

Blutdruckänderungen an der narkotisierten Ratte

Mol/kg	10 <sup>-6</sup>		3x10 <sup>-6</sup>		10 <sup>-5</sup>		2x10 <sup>-5</sup>		10 <sup>-4</sup>	
	SBP	DBP	SBP	DBP	SBP	DBP	SBP	DBP	SBP	DBP
2	1	0	0	0	3	1	19	13	L	
5	1	0	3	4	11	8	18	7	L	

SBP = systolischer Blutdruck

DBP = diastolischer Blutdruck

L Testung aus Löslichkeitsgründen nicht möglich.

Werte ohne Vorzeichen stellen Blutdruckerhöhungen dar

findet man die Aromatenprotonen bei 6.78 - 6.43 ppm (m), die Methylenprotonen treten bei 4.58 ppm (s), die OH-Gruppe bei 9.2 ppm in Resonanz. Das EI-MS ist gekennzeichnet durch CO<sub>2</sub>-Abspaltung aus M<sup>+</sup> (m/z = 404; 9% rel. Int. <sup>35</sup>Cl) zu m/z = 360 (6%) sowie durch den Verlust der Seitenkette zum Azirin-Acyliumion<sup>6)</sup> (m/z = 254; 25%), das CO zu m/z = 226/8 (13%) verliert; base-peak ist m/z = 59 (\*CH<sub>2</sub>-COOH).

Die Derivate **2** und **5** werden am Modell der demedullierten bzw. narkotisierten Ratte<sup>7)</sup> untersucht. Die Gegenüberstellung (Abb. 3, Tab. 1) des durch **1**, **2** bzw. **5** induzierten Blutdruckanstieges zeigt deutlich, daß nach Einführung einer negativ geladenen Gruppe am Ende der Seitenkette die hypertensive Aktivität stark vermindert wird bzw. völlig verlorengeht. Bei höheren Konzentrationen (2·10<sup>-5</sup> Mol/kg) verursachen **2** und **5** einen leichten Blutdruckanstieg (+ 14 bzw. + 7 mm Hg SBP) an der demedullierten Ratte, bei narkotisierten Tieren sind diese Effekte gleichgerichtet aber etwas stärker ausgeprägt. Da **2** und **5** mit Ausnahme der negativ geladenen Funktionen am Ende der Seitenkette identisch sind mit dem stark hypertensiv wirksamen Derivat **1**, leiten wir aus diesen Befunden eine hydrophile Funktion mit positiver Ladung bzw. mit protonierbarem Atom am Ende der C-5 Seitenkette als strukturelle Voraussetzung für die hypertensive Wirkung der genannten Isoxazole ab.

Dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die großzügige Förderung unserer Arbeiten.

## Experimenteller Teil

Allg. Angaben s.<sup>8)</sup>, zum pharmakologischen Testmodell und der Auswertung s.<sup>3)</sup>.

(2-(3-(4-Chlorphenyl)-4-phenylisoxazol-5-yl)-phenyl-amino)ethyl-sulfamidsäure (**2**)

220 mg (0.56 mmol) **1** werden in 5 ml trockenem Pyridin gelöst. Unter Eiskühlung tropft man eine Lösung von 200 mg Chlorsulfonsäure in 3 ml

trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu, rührt über Nacht und läßt auf Raumtemp. kommen. Überschüssige Chlorsulfonsäure wird durch 2 ml H<sub>2</sub>O hydrolysiert, man trennt die Wasserphase ab, trocknet die org. Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und destilliert das Lösungsmittelgemisch i. Vak. ab. Der ölige Rückstand wird mit wenig Ether fest, er wird nach dem Trocknen mit n-Hexan gewaschen. Umkristallisation aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Essigsäureethylester liefert das Pyridiniumsalz von **2** als rein weißes, feinkristallines Pulver, aus dem bei Bedarf die freie Säure freigesetzt werden kann.- Ausbeute 210 mg (75%, Pyridiniumsalz), Schmp. 168-170°C (Pyridiniumsalz), >220°C (Säure).- C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (469.9).- IR: 1620 (C=N); 1310; 1130 (NHSO<sub>3</sub><sup>-</sup>) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 3.20 (t, 2H, J = 8 Hz, CH<sub>2</sub>); 4.04 (t, 2H, J = 8 Hz, CH<sub>2</sub>); 5.5 (s, sehr br., 2H, NH); 6.87-7.13 (m, 10H, Arom.); 7.34, 7.46 (AA'BB', 4H, J = 9 Hz); 7.75-7.8 (m, 2H, 3-H Py.); 8.21-8.29 (m, 1H, 4-H Py.); 8.76-8.79 (m, 2H, 2-H Py.).- MS (<sup>35</sup>Cl): (NI-FAB) m/z = 468 (M-H); (PI-FAB) m/z = 470 (M+H)<sup>+</sup>; (Matrix Glycrol/DMSO).

### 5-Anilino-3-(4-chlorphenyl)-4-phenylisoxazol (**4**)

2.79 g (30 mmol) frisch destilliertes und trockenes Anilin werden in 30 ml trockenem THF gelöst. Bei -78°C werden 28 mmol n-BuLi (2.3 molar in n-Hexan, 12 ml) zugetropft, dann wird 1.5 h gerührt. Anschließend tropft man 870 mg (3 mmol) **3**<sup>5)</sup> in 10 ml trockenem THF zu und läßt unter Rühren über Nacht auf Raumtemp. kommen. Nach Zusatz von 2 ml H<sub>2</sub>O wird 10 min intensiv gerührt, vom ausgefallenen LiOH abgesaugt und i. Vak. eingengt. Man nimmt in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> auf, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und engt ein. Der Rückstand wird sc an Kieselgel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Petroether (40-60) 4:6 gereinigt (R<sub>f</sub> = 0.3) und aus Methanol umkristallisiert.- Ausb. 780 mg (75%), Schmp. 180°C.- C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O (346.8) Ber. C 72.7 H 4.36 N 8.08 Gef. C 72.8 H 4.49 N 8.25.- IR: 1650; 1610 (C=N) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 6.58 (s, 1H, austauschbar, NH); 7.15-7.49 (m, 14H, Arom.).- MS (70 eV, <sup>35</sup>Cl): m/z = 346 (87, M<sup>+</sup>), 254 (100), 226 (39), 214 (18), 180 (43), 137 (10), 104 (10), 89 (72).

### N-Phenyl-N-(3-(4-chlorphenyl)-4-phenylisoxazol-5-yl)-aminoessigsäure (**5**)

346 mg (1 mmol) **4** werden in 10 ml trockenem THF gelöst. Bei -78°C wird 1 mmol n-BuLi (2.3 molar in n-Hexan) zugespritzt und 15 min gerührt. Anschließend gibt man 500 mg Lithiumsalz der Jodessigsäure, suspendiert in 5 ml THF, zu und läßt unter Rühren über Nacht auf Raumtemp. kommen. Nach Zugabe von weiteren 300 mg Jodessigsäure (Li<sup>+</sup>-Salz), erhitzt man 5 h unter N<sub>2</sub> zum Rückfluß und versetzt nach dem Abkühlen mit 5 ml H<sub>2</sub>O. THF wird aus dem Gemisch abdestilliert, die zurückbleibende Wasserphase mit 2N-HCl angesäuert und mit Ether (5x30 ml) extrahiert. Der nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird sc an Kieselgel gereinigt: Mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird nicht umgesetztes **4**, mit Essigsäureethylester **5** eluiert, das man aus Ether/Cyclohexan umkristallisiert.- Ausb. 210 mg (52%), Schmp. 177°C (Ether/Cyclohexan).- C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (404.8) Ber. C 68.2 H 4.23 N 6.92 Gef. C 68.5 H 4.45 N 6.81.- IR: 3440 (OH); 1735 (CO); 1620 (C=N) cm<sup>-1</sup>.- <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 4.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 6.79-7.1 (m, 10H, Arom.); 7.18-7.43 (m, 4H, Arom.); 9.21 (s, br., 1H, austauschbar, OH).- MS (70 eV, <sup>35</sup>Cl): m/z = 404 (9, M<sup>+</sup>), 360 (6), 256 (17), 254 (25), 226 (13), 186 (32), 89 (27), 77 (15), 74 (69), 60 (45), 59 (100), 45 (78).

## Literatur

- G. Dannhardt, A. Grobe, S. Gußmann, R. Obergrusberger und K. Zierys, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 163 (1988).
- G. Dannhardt und S. Laufer, Synthesis 1989, 12.
- G. Dannhardt, P. Dominiak und S. Laufer, Arch. Pharm. (Weinheim) Ph736. Auszugsweise vorgetragen bei der Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Frankfurt a.M. 1989. Kurzfassung: Arch. Pharm. (Weinheim) 322, 732 (1989).

- 4 G. Dannhardt, P. Dominiak und S. Laufer, Arch. Pharm. (Weinheim) Ph775.
- 5 G. Dannhardt, S. Laufer und I. Obergrusberger, Synthesis 1989, 275.
- 6 G. Dannhardt und I. Obergrusberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 322, 633 (1989) und dort zitierte Lit.
- 7 J.S. Gillespie und T.C. Muir, Br. J. Pharmacol. Chemother. 30, 78 (1967).
- 8 G. Dannhardt, A. Grobe und R. Obergrusberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 582 (1987).

[KPh524]