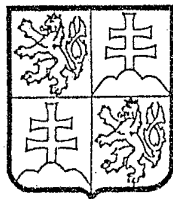


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS 276 376

(11) Číslo dokumentu :

(21) Číslo přihlášky : 4511-87.C
(22) Přihlášeno : 18 06 87
(30) Prioritní data : 21 06 86 - DE -
86/3620813

(13) Druh dokumentu : B6

(51) Int. Cl.⁵ :
C 07 D 277/82
//A 61 K 31/425

(40) Zveřejněno : 13 05 92
(47) Uděleno : 20 03 92
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 13 05 92

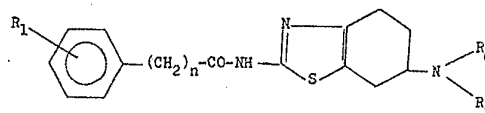
(73) Majitel patentu : BOEHRINGER INGELHEIM KG., INGELHEIM AM RHEIN (DE)

(72) Původce vynálezu : SCHNEIDER CLAUS dr.,
MERZ HERBERT dr.,
SOBOTTA RAINER dr., INGELHEIM AM RHEIN,
BAUER RUDOLF dr., WIESBADEN,
MIERAU JOACHIM dr., MAINZ,
SCHINGNITZ GÜNTER dr., BAD KREUZNACH (DE)

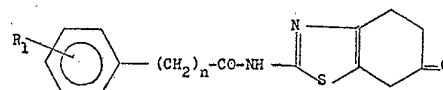
(54) Název vynálezu : Způsob výroby nových tetrahydrobenzothiazolů

(57) Anotace :

Řešení spočívá v nových tetrahydrobenzothiazolech obecného vzorce I, kde n znamená celé číslo 1, 2 nebo 3, R₁ znamená atom vodíku, methylovou skupinu, methoxyskupinu nebo hydroxylovou skupinu, R₅ znamená alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo allylovou skupinu, R₆ znamená atom vodíku, nebo methyl. Řešení spočívá také ve způsobu výroby těchto látek tím, že se sloučenina obecného vzorce III, kde n a R₁ mají svrchu uvedený význam, nechá za podmínek redukativní aminace reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV, kde R₅ a R₆ mají svrchu uvedený význam, načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I, v němž R₁ znamená methoxyskupinu, podrobí etherovému štěpení například působením bromidu boritého a popřípadě se získaný racemát rozštěpí na jednotlivé enantiomery a/nebo se získaná báze převede na adiční sůl s kyselinou nebo se získaná adiční sůl s kyselinou převede na volnou bázi nebo na sůl s jinou kyselinou.



(I)



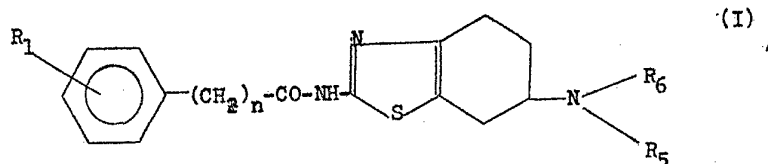
(III)



(IV)

Vynález se týká nových derivátů tetrahydrobenzothiazolu, způsobu jejich výroby a jejich použití jako léčiv.

Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I



kde

n znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

R_1 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, methoxyskupinu nebo hydroxylovou skupinu,

R_5 znamená alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo allylovou skupinu,

R_6 znamená atom vodíku nebo methyl,

a jejich adiční soli s kyselinami je možno používat jako léčiva.

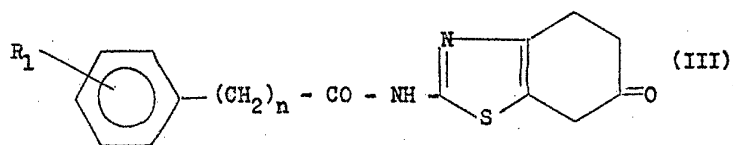
V rámci shora uvedené definice mohou být symboly R_1 až R_6 stejné nebo rozdílné a mohou představovat, popřípadě obsahovat rozvětvené nebo nerozvětvené uhlovodíkové řetězce.

Index n představuje s výhodou číslo 2 nebo 3, především 2.

Pokud alespoň jeden ze symbolů R_1 až R_6 má jiný význam než vodík, je výhodné, aby byla substituována poloha 4, zatímco případně přítomný další substituent se s výhodou nachází v poloze 3.

Nové sloučeniny podle vynálezu se mohou vyskytovat jako racemáty nebo čisté enantiomery, ale i jako směsi enantiomerů v libovolných poměrech. Obecně je jeden z enantiomerů příslušného racemátu účinnější než enantiomer druhý.

Nové sloučeniny podle vynálezu je možno vyrobit tak, že sloučenina obecného vzorce III



kde

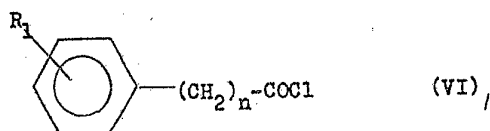
n a R_1 mají shora uvedený význam,

nechá za podmínek reduktivní aminace reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV



kde R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I, v němž R_1 znamená methoxyskupinu, podrobí etherovému štěpení například působením bromidu boritého a popřípadě se získaný racemát rozštěpí na jednotlivé enantiomery a/nebo se získaná báze převede na adiční sůl s kyselinou nebo se získaná adiční sůl s kyselinou převede na volnou bázi nebo na sůl s jinou kyselinou.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce III lze například připravit reakcí chloridu kyseliny obecného vzorce VI



ve kterém n a R_1 mají shora uvedený význam,

s 6-oxo-2-aminotetrahydrobenzothiazolem, která se provádí za tepla, s výhodou v přítomnosti terciárního alifatického aminu, jako triethylaminu, v inertním organickém rozpouštědle.

Výsledné produkty obecného vzorce I, které rezultují ve formě bází, lze obvyklým způsobem převádět na adiční soli s kyselinami a ty produkty obecného vzorce I, které rezultují ve formě adičních solí s kyselinami, lze převádět na volné báze nebo na soli s jinými kyselinami.

Jako kyseliny se k danému účelu hodí všechny anorganické nebo organické kyseliny, které s bázemi podle vynálezu poskytují dostatečně stabilní soli.

Pro použití jako léčiva se hodí soli s fyziologicky dobře snášitelnými kyselinami, jako jsou například hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, methansulfonáty, sukcináty, fumaráty, maleináty, citráty a formiáty.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu obsahují chirální centrum a rezultují proto obecně jako racemáty, které je pak popřípadě možno pomocí obvyklých opticky aktivních kyselin, jako například kyseliny vinné, kyseliny 0,0-dibenzoylvinné, kyseliny kafr-sulfonové nebo kyseliny α -methoxyfenyloctové, štěpit na individuální enantiomery.

Pokud se například při práci podle postupu 2 nebo 3 použije opticky aktivní výchozí materiál, je možno příslušný enantiomer získat také přímo.

Nové sloučeniny podle vynálezu jsou vhodné jako léčiva, například k léčbě Parkinsonovy choroby, popřípadě parkinsonismu. Tyto látky lze dále používat k inhibici prolaktinu a k léčbě schizofrenie.

Sloučeniny podle vynálezu mají zvlášť příznivý profil účinku. Výhodné je, že

- účinek je dlouhotrvající (až do cca 20 hodin),
- v rozmezí terapeutických dávek nedochází k emesi,
- nebyl pozorován žádný adrenergní účinek.

Sloučeniny s takovýmto profilem účinku nebyly dosud popsány.

Důkaz účinku je možno provést na opicích (MPTP-model).

Stanovení účinku proti parkinsonismu, popřípadě Parkinsonově chorobě.

Objevení neurotoxinu 1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu (MPTP) /Langston a spol., Science 219, 979 (1983)/ dalo k dispozici zvířecí model pro Parkinsonovu chorobu.

Irreversibilní neurologický obraz choroby, vyvolaný MPTP u lidí a opic, se ve svých klinických, patologických, biochemických a farmakologických projevech dalekosáhle podobá idiopatické Parkinsonově chorobě /Markey a spol., Nature 311, 464 (1984)/. Příčinou této shody je, že MPTP selektivně poškozuje každou malou skupinu dopaminergních nervových buněk v substantia nigra mozku, které jsou i při přirozeně se vyskytující Parkinsonově chorobě poškozovány degenerativními procesy. Je rovněž předmětem diskuse, zda MPTP nebo podobná chemická sloučenina vznikající v organismu není také příčinou idiopatické Parkinsonovy choroby /S.H.Snyder, Nature 311, 514 (1984)/. Specifickým metabolismem MPTP je možná podmíněn klinický projev MPTP-parkinsonismu, až dosud prokazatelný kromě člověka pouze u opic.

MPTP-model realizovaný na opicích (Rhesus) se tedy výtečně hodí k zkoušení účinnosti antiparkinsonik. Opicím (Rhesus) byl podle následujícího schématu podáván MPTP: 3 dny jednou denně intramuskulárně 0,15 mg/kg, 3 dny přestávka a pak tři dny jednou denně 0,30 až 0,40 mg/kg. Po této aplikaci vykazovala zvířata následující příznaky:

zvířata byla bez pohybu a nebyla schopna přijímat vodu a potravu. Zvířata měla typické zhroucené držení těla; příležitostně docházelo ke ketaleptickému stavu. Končetiny byly ztuhlé, při pasivním pohybu byla ztuhlost přerušována klonickými křečemi. Volní pohyby trupu a končetin nebylo možno vyvolat zpravidla ani nejsilnějšími bolestivými podněty.

Po intramuskulární aplikaci sloučeniny podle vynálezu se během několika minut dostavily první volní pohyby, které byly pozvolna následovány normalizací motoriky. Zvířata jsou schopna přijímat potravu a ve svých klecích se chovají normálně, což platí i pokud jde o bdělost a chování specifické pro daný druh. Jako zbytkové příznaky se příležitostně vyskytují přechodný lehký klidový třes a snížení svalové síly.

Účinnost testované sloučeniny částečně odeznívá teprve asi po 20 hodinách a zvířata znovu upadají do shora popsaného parkinsonického stavu. Nová aplikace účinné látky opět vede ke zlepšení nebo úplnému potlačení klinických patologických projevů. Vý-

hodný účinek testovaných sloučenin je tedy reprodukovatelný.

K terapeutickému použití se nové sloučeniny podle vynálezu zpracovávají na obvyklé galenické přípravky, například na tablety, dražé, čípky, prášky, suspenze a roztoky. Celková denní dávka činí 0,1 až 10 mg/kg, s výhodou 0,5 až 5 mg/kg, kterážto dávka se aplikuje buď jednorázově nebo v několika dílčích dávkách.

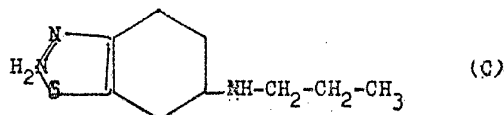
Opicím Rhesus byly účinné látky podány nitrošvalově. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce:

sloučenina	dávka	antiparkinsonický účinek	trvání pokusu h
A	1 mg/kg	100 %	5 ^x
A	10 mg/kg	100 %	26
B	1 mg/kg	100 %	25
C	0,05 mg/kg	100 %	5 ^{xx}

A: příklad 1 - racemát

B: příklad 1 - (-)- enantiomer

C: jako srovnávací látka byla užita sloučenina vzorce



od této látky jsou vlastně sloučeniny podle vynálezu odvozeny náhradou skupiny NH_2 určitými substituovanými karboxylovými zbytky. Sloučenina C je sice velmi účinná, plného účinku je možno dosáhnout již v dávce 0,05 mg/kg, avšak účinek trvá pouze 5 hodin. Mimoto vyvolává sloučenina C často zvracení jako vedlejší účinek, kdežto v případě sloučenin podle vynálezu k tomuto vedlejšímu účinku nedochází.

x: pokus byl ukončen po 5 hodinách, ještě však nedocházelo k poklesu tohoto účinku

xx: po 5 hodinách již došlo k úplnému vymizení účinku.

V následující části jsou uvedeny příklady složení a přípravy lékových forem obsahujících účinné látky podle vynálezu. Uváděnými díly se míní díly hmotnostní.

Dražé

Složení:

75,0 dílu účinné látky podle vynálezu
 33,5 dílu mléčného cukru
 10,0 dílu kukuřičného škrobu
 1,0 dílu želatiny
 0,5 dílu stearátu hořečnatého

Příprava:

Prášková účinná látka, mléčný cukr a kukuřičný škrob se granulují za použití vodného roztoku želatiny, granulát se vysuší, promísí se se stearátem hořečnatým a ze směsi se lisují jádra dražé o hmotnosti 50 mg, které se známým způsobem povlákají.

Čípky

Složení:

10 dílů účinné látky podle vynálezu
1690 dílů čípkové hmoty (například Witepsol W 45)

Příprava:

Jemně rozpráškováná účinná látka se za pomoci homogenizátoru rovnoměrně vmísí do roztavené čípkové hmoty o teplotě 40 °C. Ze směsi se pak vyrábějí čípky o hmotnosti 1,7 g.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

2-(4-Methoxyfenylpropionyl)amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol

a) Příprava racemátu

15,1 g (0,09 mol) 6-oxo-2-amino-tetrahydrobenzothiazolu a 20,5 g (0,1 mol) chloridu 4-methoxyfenylpropionové kyseliny se ve 450 ml tetrahydrofuranu a 0,1 mol triethylaminu 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se vylije na led a extrahuje se ethylacetátem. Po vysušení se extrakt odpaří, čímž se získá 17,5 g krystalického 2-(4-methoxyfenylpropionyl)amino 6-oxo-tetrahydrobenzothiazolu, který se bez dalšího čištění rozpustí v methanolu a v autoklávu se při teplotě 60 °C za tlaku 0,5 MPa v přítomnosti Raney-niklu reduktivně aminuje propylaminem. Po odsátí katalyzátoru se rozpouštědlo oddestiluje a zbytek se krystaluje z isopropyletheru.

Získá se 12,5 g (63 % teorie) žádaného produktu. Báze taje po překrystalování z ethylacetátu při 105 až 106 °C, dihydrochlorid má teplotu tání 259 až 261 °C.

b) Štěpení racemátu

K suspenzi 9,3 g (0,025 mol) produktu získaného v odstavci a) ve 200 ml vody se přidá 3,75 g (0,025 mol) L-(+)-vinné kyseliny /Aldrich: $[\alpha]_D^{20} + 12^\circ (c = 20, \text{voda})$ /. Směs se 15 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se zfiltruje. Po jednom dnu se vyloučené bezbarvé krystaly odsají a tato sůl s L-(+) -vinnou kyselinou se pětikrát překrystalizuje ze 75 ml vody. Dalším překrystalováním se optická otáčivost uvolněné báze $[\alpha]_D^{20} -45,5^\circ (c = 1, \text{methanol})$ již dále nemění.

Z čisté soli s L-(+)-vinnou kyselinou se koncentrovaným amoniakem uvolní báze, která se extrahuje ethylacetátem. Po promytí extraktu a vysušení síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Působením etherického chlorovodíku vykristaluje dihydrochlorid (-)-enantiomeru.

Výtěžek produktu tajícího při 261 až 262 °C činí 0,9 g, optická rotace $[\alpha]_D^{20} -41,1^\circ (c = 1, \text{methanol})$.

P ř í k l a d 2

2-(4-Hydroxyfenylpropionyl)amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol

9,6 g (0,026 mol) sloučeniny připravené v příkladu 1 se rozpustí ve 300 ml methylenchloridu a roztok se spolu s 90 ml bortribromidu 3 hodiny míchá při teplotě 15 °C. K reakční směsi se přidá voda a směs se zalkalizuje koncentrovaným amoniakem. Po extrakci methylenchloridem se organická fáze vysuší a odpaří se. Ze zbytku se ethanolickým bromovodíkem připraví dihydrobromid sloučeniny uvedené v názvu.

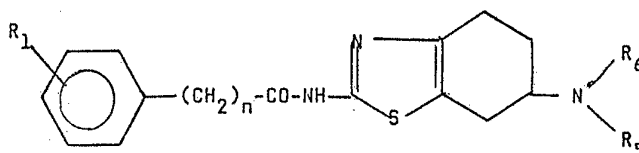
Výtěžek produktu tajícího při 228 až 229 °C činí 4,95 g (49 % teorie).

Další příklady jsou shrnuty do následujícího přehledu:

příklad č.	R ₁	R ₅	R ₆	n	teplota tání (°C)
3	4-OCH ₃	C ₂ H ₅	H	2	224 až 225 (fumarát)
4	4-OCH ₃	CH ₃	H	2	202 až 204 (fumarát)
5	4-OH	C ₂ H ₅	H	2	164 až 165 (dihydrobromid)
6	4-OH	CH ₃	H	2	239 až 240 (báze)
7	4-CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	2	nad 260 (fumarát)
8	2-OCH ₃	n-C ₃ H ₇	H	2	216 až 217 (oxalát)
9	H	n-C ₃ H ₇	H	2	nad 260 (fumarát)
10	4-OH	CH ₃	CH ₃	2	259 až 260 (dihydrobromid)
11	4-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	2	nad 260 (monohydrochlorid)
12	4-OCH ₃	H	H	2	115 až 117 (báze)
13	4-OCH ₃	n-C ₃ H ₇	H	3	93 až 94 (dihydrochlorid)
14	4-OCH ₃	n-C ₃ H ₇	H	1	167 až 168 (difumarát)

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Nové tetrahydrobenzothiazoly obecného vzorce I



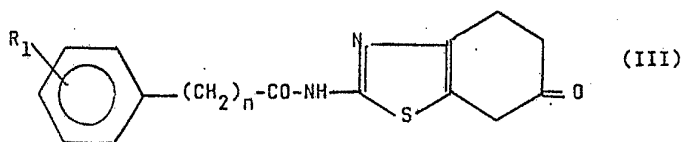
(I)

kde

n znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

R₁ znamená atom vodíku, methylovou skupinu, methoxyskupinu nebo hydroxylovou skupinu,R₅ znamená alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo allylovou skupinuR₆ znamená atom vodíku nebo methyl.

2. Způsob výroby nových tetrahydrothiazolů obecného vzorce I podle nároku 1, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III

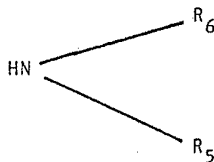


(III)

kde

n a R₁ mají svrchu uvedený význam,

nechá za podmínek reduktivní aminace reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV



(IV)

kde R_5 a R_6 mají svrchu uvedený význam, načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I, v němž R_1 znamená methoxyskupinu, podrobí etherovému štěpení, například působením bromidu boritého a popřípadě se získaný racemát rozštěpí na jednotlivé enantiomery a/nebo se získaná báze převede na adiční sůl s kyselinou nebo se získaná adiční sůl s kyselinou převede na volnou bázi nebo na sůl s jinou kyselinou.