

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁL MÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

204 042 B

(21) A bejelentés száma: 2812/87
(22) A bejelentés napja: 1987. 06. 19.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 36 20 813 1986. 06. 21. DE

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 277/82
A 61 K 31/425

(40) A közzététel napja: 1989. 01. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991. 11. 28. SZKV 91/11

(72) Feltalálók:

dr. Schneider, Claus, Ingelheim/Rhein (DE)
dr. Merz, Herbert, Ingelheim/Rhein (DE)
dr. Sobotta, Rainer, Ingelheim/Rhein (DE)
dr. Bauer, Rudolf, Wiesbaden (DE)
dr. Mierau, Joachim, Mainz (DE)
dr. Schingnitz, Günter, Bad Kreuznach (DE)

(73) Szabadalmas:

Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim/Rhein (DE)

(54) Eljárás tetrahydrobenzotiazolok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új tetrahydro-benzotiazol-származékok előállítására.

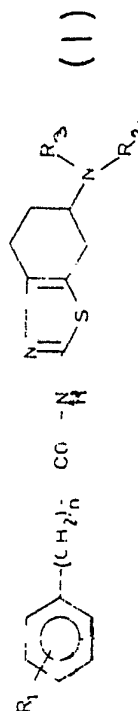
A találmány értelmében az (I) általános képletű tetrahydro-benzotiazol-származékokat – ahol

n 1, 2 vagy 3;

R₁ hidrogénatom, metil-, etil-, metoxi-, etoxi- vagy hidroxilcsoport;

R₂ és R₃ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport – és savaddíciós sóikat állítják elő.

A találmány szerint előállított vegyületek Parkinson-kór kezelésére használhatók.



A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új tetrahydro-benzotiazol-származékok – a képletben

n értéke 1, 2 vagy 3;

R_1 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, metoxi-, etoxi- vagy hidroxilcsoport;

R_2 és R_3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport – és savaddíciós sóik, valamint hatóanyagként ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R_1 metoxi- vagy hidroxilcsoportot, R_2 és R_3 pedig hidrogénatomot vagy 1–3 szénatomos alkilcsoportot jelent.

Előnyös, ha n értéke 2 vagy 3; legelőnyösebb, ha n értéke 2.

A 4 675 331 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás olyan szubsztituált benzooesavszármazékokat ismertet, amelyek benzotiazolokkal szubsztituált benzooesamidok, a benzotiazol benzolgyűrűjének helyettesítője azonban nem lehet aminocsoport, a vegyületek kártevőirtó hatásúak.

Az 1 923 677 számú német szövetségi köztársasági nyilvánosságra hozatali irat benzotiazolok metoxi- és etoxi-karbamoid származékaira vonatkozik.

A találmány szerinti eljárással előállított új vegyületek lehetnek racémátok vagy egyes enantiomerek, illetve az enantiomerek tetszés szerinti arányú keverékei is. Általában egy adott racémát valamelyik enantiomere erősebb hatású a másiknál.

A találmány szerint az új vegyületeket önmagában ismert módszerekkel állítjuk elő. Megemlítjük egy (III) általános képletű vegyület – amelynek képletében n és R_1 jelentése az (I) általános képletnél felsoroltakkal azonos – egy (IV) általános képletű vegyülettel – ahol R_2 és R_3 jelentése ugyancsak az (I) általános képletnél megadottakkal megegyezik – és redukálószerrel végzett redukív aminálását.

Redukálószerként alkalmazhatunk hidrogéngázt, katalizátor, például Raney-nikkel, platina vagy palládium jelenlétében, vagy komplex fém-hidrideket, például nátrium-bór-hidridet. Reakcióközegként alkalmasak az adott reakciókörülmények között inert, poláros oldószerek, például rövidszénláncú alifás alkoholok, így a metanol és etanol. Az átalakítást célszerű lehet gyenge hűtés mellett végezni (például ha nátrium-bór-hidridet alkalmazunk redukálószerként), vagy adott esetben, katalitikus redukciót alkalmazva, melegítés közben és nyomás alatt.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek fenolos hidroxilcsoportot tartalmaznak, a megfelelő éterekből, például metil-éterből állíthatjuk elő a szokásos módon, például bór-tribromiddal végzett éterhasítással. Oldószerként halogénezett szénhidrogének, például metilén-diklorid vagy etilén-diklorid, alkalmasak. Célszerű az átalakítást szobahőmérsékleten végezni.

Amennyiben a kiindulási vegyületek nem ismertek, azokat a szokásos módszerekkel állíthatjuk elő.

A (III) általános képletű vegyületek például a (VI) általános képletű – amely képletben n és R_1 jelentése az

előzőekben ismertetettel megegyező – savkloridok és 2-amino-6-oxo-tetrahydro-benzotiazol meleg, inert, szerves oldószerben, előnyösen valamely tercier alifás amin, például trietil-amin jelenlétében kivitelezett reakciójával állíthatók elő.

Az (I) általános képletű végtermékek, amelyeket bázis formájában kapunk, a szokásos módon savaddíciós sókká, illetve az először savaddíciós só formában kapott vegyületek bázissá vagy más savakkal képzett sókká alakíthatók.

Savként számításba jöhet minden olyan szervesen vagy szerves sav, amely e találmány szerint előállított bázisokkal kielégítően stabil sót képez.

Gyógyszerkészítményekben való közvetlen felhasználásra fiziológiásan jól elviselhető savakkal képzett sók, például hidroklorid, hidrobromid, szulfát, metán-szulfonát, szukcinát, fumarát, maleát, citrát és formiát alkalmasak.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek királis szénatomot tartalmaznak, és ezért általában mint racémátok keletkeznek, amelyek kívánt esetben a szokásos optikailag aktív savakkal, például borkósavval, 0,0-dibenzoil-borkósavval, kámfor-szulfonsavval vagy alfa-metoxi-fenil-ecetsavval enantiomerekre választhatóak szét.

Amennyiben az éterhasítás során optikailag aktív vegyületeket alkalmazunk kiindulási anyagként, közvetlenül enantiomereket kapunk.

A találmány szerinti eljárással kapott új vegyületek gyógyszerként elsősorban Parkinson-kór, illetve parkinsonizmus kezelésére alkalmasak. Alkalmazhatók továbbá prolaktinátlóként és szkizofréria kezeléséhez.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek különösen előnyös hatásprofilot mutatnak. Kiemelkedő tulajdonsága a vegyületeknek, hogy:

– a hatás hosszú időtartamú (hőzavetőlegesen 20 óra);

– a terápiás dózistartományban nem okoznak hányást;

– adrenerg hatás a kezelés során nem észlelhető.

Hasonló hatásprofilot mutató vegyületeket eddig még nem írtak le.

A vegyületek hatásosságát majmokon bizonyíthatjuk (MPTP-modell).

Az anti-Parkinson, illetve parkinsonizmus-ellenes hatás vizsgálata

Az 1-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-piridin (a továbbiakban MPTP) felfedezése óta [Langston és munkatársai, Science 219, 979, (1983)] állatkísérletes modell áll rendelkezésünkre a Parkinson-kór tanulmányozásához.

Az MPTP által embereken és majmokon kiváltott irreverzibilis neurológiai kórkép klinikai, kórtani, biokémiai és farmakológiai megnyilvánulása messzemenően hasonlít az idiopátiás Parkinson-szindrómához [Markey és munkatársai, Nature 311, 464, (1984)].

Ennek az egyezésnek az az oka, hogy az MPTP szelektíven elroncsolja az agyban a substantia nigra dopaminerg idegsejtjeinek azokat a kis csoportjait, amelyek a

természetes módon kifejlődő Parkinson-kór esetében

60

egy degeneratív folyamat eredményeként sérülnek. Vitatott kérdés, hogy vajon lehet-e az idiopátiás Parkinson-szindróma okozója a szervezetben keletkező MPTP vagy hasonló kémiai anyag [Snyder, S. H., Nature 311, 514, (1984)]. Lehetséges, hogy az MPTP specifikus metabolizmusának a következménye az a tény, hogy az MPTP által kiváltott, a Parkinson-kórra jellemző tüneteket eddig emberen kívül csak majmokon lehetett megfigyelni.

A Rhesus-majmokra kidolgozott MPTP-modell kiválóan alkalmas arra, hogy anti-Parkinson hatású szerek hatásosságát vizsgáljuk. Rhesus-majmokat MPTP-vel kezeltünk (3 napon át naponta 1•0,15 mg/kg intramuszkuláris dózisban, majd 3 nap szünet után 3 napon át napi 1•0,30–0,40 mg/kg dózisban). Az állatok az alábbi tüneteket mutatták: mozgáskorlátozottság, amely meggátolta őket abban, hogy vizet vagy táplálékot vegyenek magukhoz. Jellegzetes görnyedt testtartást vettek fel, és alkalmanként katalépszia volt megfigyelhető. A végtagok merevvé váltak, és passzív mozgásra klonusos görcsökkel reagáltak. A törzs vagy a végtagok akaratlagos mozgását rendszerint még a legerősebb, fájdalmat okozó ingerrel sem sikerült kiváltani.

Egy a találmány szerinti eljárással kapott vegyület intramuszkuláris beadása után néhány percen belül megfigyelhető volt az első akaratlagos mozgás, amelyet a motorikus aktivitás fokozatos, messzenő normalizálódása követett. Az állatok ezután képesek voltak táplálkozni, és magatartásuk a ketrecben szabályszerűvé vált az éberség és a fajspecifikus viselkedés tekintetében is. Visszamaradó tünetként enyhe mulékony, nyugalmi reszketés és az izomerő csökkenése volt regisztrálható.

A vegyületek hatása részben még mintegy 20 óra múlva is megmutatkozott, majd az állatokon ismét megjelentek a Parkinson-kór fent leírt tünetei. A vegyület ismételt alkalmazása újlag javulást, illetve a kóros klinikai tünetek csaknem teljes megszűnését eredményezte. A vegyületek előnyös hatása ezáltal reprodukálhatónak bizonyult.

Terápiás felhasználáshoz a vegyületekből a szokásos módszerekkel állítunk elő galenikus készítményeket, például tablettát, dragsét, kúpot, port, szuszpenziót vagy oldatot. A napi dózis 0,1-től 10 mg/kg-ig terjedhet, előnyösen 0,5–5 mg/kg testsúly, és egyetlen vagy több adagban kerülhet beadásra.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példák szemléltetjük.

1. példa

2-[[β-(4-Metoxi-fenil)-propionil]-amino]-6-(propil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol

a) Racemát előállítás

15,1 g (0,09 mól) 2-amino-6-oxo-tetrahidro-benzotiazol, 20,5 g (0,1 mól) β-(4-metoxi-fenil)-propionil-klorid, 450 ml tetrahydrofurán és 0,1 mól trietil-amin elegyet visszafolyató hűtő alatt 2 órán át forraljuk, majd jégre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Szárítás és bepárlás után 17,5 g 2-[[β-(4-metoxi-fenil)-propionil]-amino]-6-oxo-tetrahidro-benzotiazol kristályosodik ki, amelyet további tisztítás nélkül metanolban oldunk, és autoklávban propil-aminnal redukív aminálásnak vetünk alá (Raney-nikkel, 5 bar, 60 °C). A katalizátor kiszűrése után az oldószert lepároljuk, és a maradékot diizopropil-éterből kristályosítjuk. Termelés: 12,5 g (63%). A bázis olvadáspontja: 105–106 °C (etil-acetáttal kristályosítva). A dihidroklorid-só olvadáspontja: 259–262 °C.

b) A racemát szétválasztása

A fenti módon kapott termék 9,3 g-ját (0,025 mól) 200 ml vízben szuszpendáljuk, és 3,75 g (0,025 mól) L-(+)-borkősavat {Aldrich: [α]_D²⁰ = +12° (c=20, H₂O)} adunk hozzá. Az elegyet 15 percen át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, és szűrjük. Egy nap állás után a kivált színtelen kristályokat szűrjük, és a kapott L-(+)-borkősavas sót 75 ml vízből ötször átkristályosítjuk. További átkristályosítás a felszabadított bázis forgatóképesség-értékén nem változtat. [α]_D²⁰ = -45,5° (c=1, metanol).

A tiszta L-(+)-borkősavas sóból a bázist tömény ammónium-hidroxid-oldattal szabadítjuk fel és etil-acetáttal extraháljuk. Mosás és vízmentes magnézium-szulfáton történő szárítás után az oldószert vákuumban lepároljuk és sósav dietil-éteres oldatával a (-)-enantiomer dihidrokloridját kristályos formában leválasztjuk. Termelés: 0,9 g, olvadáspont: 261–262 °C. [α]_D²⁰ = -41,1° (c=1, metanol).

2. példa

2-[[β-(4-Hidroxi-fenil)-propionil]-amino]-6-(propil-amino)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol

9,6 g (0,026 mól), az 1. példában leírt módon előállított vegyületet 300 ml metilén-dikloridban feloldunk, és 90 ml bór-tribromid hozzáadása után az elegyet 15 °C hőmérsékleten 3 órán át keverjük. A reakcióelegyet ezután vízzel megbontjuk, és tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A szerves fázist metilén-dikloriddal extraháljuk, majd az oldatot szárítás után bepároljuk. A visszamaradó anyagból etanolos hidrogén-bromiddal a címben jelzett vegyület dihidrobromidját kapjuk. Termelés: 4,95 g (49%); olvadáspont: 228–229 °C.

3–22. példák

Az 1. és 2. példában leírt eljárással a táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeket állítottuk elő.

Példa száma	R ₁	R ₂	R ₃	n	Olvadáspont (°C)
3.	4-OCH ₃	C ₂ H ₅	H	2	224–225 (Fumarát)
4.	4-OCH ₃	CH ₃	H	2	202–204 (Fumarát)
5.	4-OH	C ₂ H ₅	H	2	164–165 (Dihidro-bromid)
6.	4-OH	CH ₃	H	2	239–240 Bázis

Példa száma	R ₁	R ₂	R ₃	n	Olvadáspont (°C)
7.	4-CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	2	>260 (Fumarát)
8.	2-OCH ₃	n-C ₃ H ₇	H	2	216–217 (Oxalát)
9.	3-OCH ₃	n-C ₃ H ₇	H	2	
10.	4-OCH ₃	n-C ₃ H ₇ n	-C ₃ H ₇ _	2	
11.	H	n-C ₃ H ₇	H	2	>260 (Fumarát)
12.	4-OH	CH ₃	CH ₃	2	259–260 (Dihidro-bromid)
13.	4-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	2	>260 (Monohidro-klorid)
14.	4-OCH ₃	H	H	2	115–117 Bázis
15.	4-OCH ₃	n-C ₃ H ₇	H	3	93–94 (Dihidro-klorid)
16.	3-OH	i-C ₃ H ₇	H	3	
17.	4-OCH ₃	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	3	
18.	4-OC ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	H	2	
19.	4-C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	H	2	
20.	4-C ₂ H ₅	i-C ₄ H ₉	H	3	
21.	4-OCH ₃	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	2	
22.	4-OCH ₃	n-C ₃ H ₇	H	1	167–168 (Difumarát)

23. példa
A találmány szerinti eljárással kapott vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására
(a példában megadott mennyiségek tömegrészt jelölnek)

a) Drazsé

5,0 rész hatóanyag
33,5 rész tejcukor
10,0 rész kukoricakeményítő
1,0 rész zselatin
0,5 rész magnézium-sztearát
Az elporított alkotórészeket, a hatóanyagot, tejcukrot és kukoricakeményítőt vizes zselatinoldattal granuláljuk, és szárítjuk. A granulátumot magnézium-sztearáttal összekeverjük, és a keverékből 50 mg súlyú drazsémagokat préselünk, amelyekre a bevonatot ismert módon visszük fel.

b) Végbélkúp

10 rész hatóanyag
1690 rész végbélkúpmassza
(például: Witepsol W 45)
A finoman elporított hatóanyagot homogenizátor segítségével egyenletesen eloszlatjuk az előzőleg megolvastott és 40 °C hőmérsékletre hűtött végbélkúpmasszában. Az elegyből ezután 1,7 g súlyú végbélkúpokat formálunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű, új tetrahydro-benzotiazol-származékok – amelyek képletében n értéke 1, 2 vagy 3;
R₁ jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, metoxi-, etoxi- vagy hidroxilcsoport;
R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport –

és savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (III) általános képletű vegyületet – a képletben n és R₁ jelentése a fenti – egy (IV) általános képletű vegyülettel – amely képletben R₂ és R₃ jelentése a fenti – a redukív aminálás körülményei között reagáltatunk, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₁ hidroxilcsoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₁ metoxi- vagy etoxicsoport, éterhasításnak vetünk alá,

kívánt esetben a kapott racemátokat enantiomerekre választjuk szét és/vagy a kapott bázisokat savaddíciós sókká, a kapott savaddíciós sókat bázisokká vagy más savakkal alkotott sóivá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R₁ jelentése metoxi- vagy hidroxilcsoport,
R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport;
n értéke 1, 2 vagy 3, előnyösen 2 –

azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

3. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 2-[[β-(4-metoxifenil)-propionil]-amino]-6-(propil-amino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzotiazol előállítására racemátként vagy a hatáson enantiomere formájában, szabad bázisként vagy savaddíciós sóként, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

4. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet – a képletben n, R₁, R₂ és R₃ jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy savaddíciós sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerek készítésénél szokásos hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagokkal kombinálva gyógyszerre kikészítjük.

60

