



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГНТ СССР

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

- (21) 4202707/25-04  
(22) 15.06.87  
(31) Р 3620813.2  
(32) 21.06.86  
(33) DE  
(46) 15.07.89. Бюл. № 26  
(71) Берингер Ингельгейм КГ (DE)  
(72) Клаус Шнейдер, Герберт Мерц,  
Райнер Соботта, Рудольф Бауер,  
Иоахим Мирау и Гюнтер Шингнитц (DE)  
(53) 547.789.6.07(088.8)  
(56) Патент ФРГ № 2405289,  
кл. С 07 D 277/82, опублик. 1976.  
Патент ФРГ № 3413875,  
кл. С 07 D 277/82, опублик. 1985.  
Бюлер К., Пирсон Д. Органические  
синтезы. - М.: Мир, 1973, ч.1, с.483.  
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-(4-МЕТОКСИФЕ-  
НИЛПРОПИОНИЛ)АМИНО-6-Н-ПРОПИЛАМИНО-  
4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗОТИАЗОЛА В ВИДЕ  
РАЦЕМАТА ИЛИ (-)-ЭНАНТИОМЕРА ИЛИ ЕГО  
КИСЛОТНО-АДДИТИВНОЙ СОЛИ  
(57) Изобретение касается гетероцик-  
лических соединений, в частности спо-

соба получения 2-(4-метоксифенилпро-  
пионил)амино-6-н-пропиламино-4,5,6,7-  
тетрагидробензотиазола в виде рацема-  
та или (-)-энантиомера или его кис-  
лотно-аддитивной соли, который может  
быть использован в медицине для ле-  
чения болезни Паркинсона. Цель -  
создание нового активного более дли-  
тельно действующего соединения ука-  
занного класса. Процесс ведут взаимо-  
действием 2-(4-метоксифенилпропионил)  
амино-6-окси-тетрагидробензотиазола  
с н-пропиламином в присутствии вос-  
становителя с последующим выделением  
целевого продукта в виде рацемата  
или (-)-энантиомера или их кислотно-  
аддитивной соли. Выход рацемата 63%,  
для основания т.пл. 105-106°C, для  
дигидрохлорида т.пл. 259-261°C. Ис-  
пытания показывают, что новые соеди-  
нения в дозе 50 мкг/кг имеют продол-  
жительность действия 20 ч при низкой  
токсичности против 6 ч для известно-  
го соединения в той же дозе.

09 SU 1494867 A3

2

Изобретение относится к способу  
получения нового биологически актив-  
ного химического соединения 2-(4-мет-  
оксифенилпропионил)-амино-6-н-пропил-  
амино-4,5,6,7-тетрагидробензотиазола  
в виде рацемата или (-)-энантиомера  
или его кислотно-аддитивной соли, при-  
годного в качестве средства для лече-  
ния болезни Паркинсона или паркинсо-  
низма.

Цель изобретения - получение ново-  
го производного тетрагидробензотиазо-

ла, обладающего более длительным сро-  
ком активности, чем известное соеди-  
нение этого ряда.

Пример. 2-(4-Метоксифенилпро-  
пионил)амино-6-н-пропиламино-4,5,6,7-  
тетрагидробензотиазол.

А. Получение рацемата.

15,1 г (0,09 моль) 6-оксо-2-амино-  
тетрагидробензотиазола и 20,5 г  
(0,1 моль) хлорангидрида 4-метоксифе-  
нилпропионовой кислоты в 450 мл тет-  
рагидрофурана и 0,1 моль триэтиламина

в течение 2 ч нагревают с обратным холодильником, затем выпивают на лед и экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. После сушки выкристаллизовывают путем сгущения 2-(4-метоксифенилпропионил)амино-6-оксо-тетрагидробензотиазола (17,5 г), который без дальнейшей очистки растворяют в метаноле и в автоклаве подвергают восстановительному аминированию с пропиламином в присутствии никеля Ренея при давлении 5 бар и 60°C. После отсасывания катализатора растворитель отгоняют. Остаток выкристаллизовывают из изопропилового эфира.

Выход 12,5 г (63% от теор.), т.пл. основания 105–106°C (перекристаллизация из этилового эфира уксусной кислоты), т.пл. дигидрохлорида 259–261°C.

#### Б. Разделение рацемата.

К суспензии 9,3 г (0,025 моль) полученного согласно А продукта в 200 мл воды прибавляют 3,75 г (0,025 моль) L-(+)-винной кислоты  $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ$  (с=20 Н<sub>2</sub>O). Смесь в течение 15 мин нагревают с обратным холодильником и фильтруют. Выделившиеся по истечении 1 дня бесцветные кристаллы отсасывают. Эту L-(+)-виннокислую соль пять раз перекристаллизовывают из 75 мл воды. При дальнейшей перекристаллизации больше не изменяется показатель  $[\alpha]_D^{20} = -45,5^\circ$  (с=1, метанол) выделившегося основания.

Из чистой L-(+)-виннокислой соли добавлением концентрированного аммиака выделяют основание, которое экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. После промывки и сушки сульфатом магния растворитель удаляют в вакууме. Путем обработки эфирной соляной кислоты выкристаллизовывается дигидрохлорид (-)-энантиомера.

Выход 0,9 г, т.пл. 261–262°C,  $[\alpha]_D^{20} = -41,4^\circ$  (с=1, метанол).

#### Биологические испытания.

Определение действия против паркинсонизма или болезни Паркинсона.

На основе использования нейротоксика (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина) разработаны опыты на животных для изучения болезни Паркинсона.

Вызываемая 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином у людей и обезьян необратимая нейрологическая картина болезни по своему клиническо-

му, патологическому, биохимическому и фармакологическому явлениям в значительной мере похожа на идиопатическую болезнь Паркинсона. Причиной этого является то, что 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин селективно разрушает ту небольшую группу допаминергических нервных клеток в Substantia nigra мозга, которые разрушаются дегенеративными процессами при естественной болезни Паркинсона. Клиническое проявление картины вызываемой 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином болезни можно доказывать только на обезьянах, что, вероятно, обусловлено специфическим метаболизмом 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина.

Опыт с использованием 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина, разработанный для резуса, можно применять для испытания эффективности средств при лечении болезни Паркинсона.

1-Метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин давали обезьянам в течение 3 дней, ежедневно 1 x 0,15 мг/кг внутримышечно, затем делали перерыв на 3 дня, не давая лекарства, затем в течение 3 дней давали 1 x 0,30 – 0,40 мг/кг ежедневно.

Наблюдались следующие симптомы: животные были акинетическими, не в состоянии принимать корм и воду. Иногда проявлялись каталептические состояния. На конечностях проявлялись оцепенения, прерывающиеся при пассивном движении клоническими судорогами. Как правило, даже сильнейшие болезненные раздражения не вызывали произвольных движений туловища и конечностей.

После внутримышечного введения (50 мкг/кг) предлагаемого соединения (в виде рацемата, (-)-энантиомера и дигидрохлорида) промежутками через несколько минут наблюдались первые произвольные движения, после чего происходила постепенная значительная нормализация моторики, благодаря чему животные были в состоянии принимать корм. Они вели себя в клетках совершенно нормально относительно бдительности и специфического для данного рода обезьян поведения. Как остаточные симптомы время от времени регистрировалось временное легкое

дрожание в покое и уменьшение грубой силы.

Действие предлагаемого соединения начинало ослабевать по истечении приблизительно 20 ч, после чего животные опять показывали симптомы паркинсонизма.

После внутримышечного введения известного производного тетрагидробензотиазола 2-амино-6-н-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидробензотиазола в той же концентрации, что и предлагаемое производное (50 мкг/кг) наблюдалось

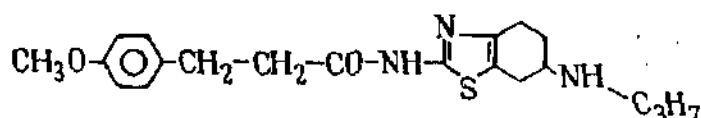
действие с той же эффективностью, однако ослабление его начиналось по истечении примерно 6 ч.

5 Предлагаемое производное тетрагидробензотиазола относится к категории малотоксичных веществ.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

10

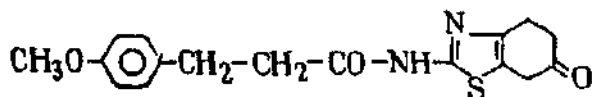
Способ получения 2-(4-метоксифенилпропионил)амино-6-н-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидробензотиазола формулы



в виде рацемата или (-)-энантиомера или его кислотно-аддитивной соли, отличающийся тем, что

1

2-(4-метоксифенилпропионил)амино-6-оксо-тетрагидробензотиазол формулы



подвергают взаимодействию с н-пропиламином в присутствии восстановителя с последующим выделением целевого

30

продукта в виде рацемата или (-)-энантиомера или их кислотно-аддитивной соли.

Редактор Л.Пчолинская

Составитель Н.Капитанова  
Техред М.Дидык

Корректор Л.Патай

Заказ 4136/58

Тираж 352

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина, 101

