



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60361 (13) C2

(51) 7 C07D243/14, 243/24, 243/26,

A61K31/5513

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ГЕМІСУКЦИНАТУ 3-ГІДРОКСИ-7-БРОМ-5-(ОРТО-ХЛОР) ФЕНІЛ-1,2-ДИГІДРО-3Н-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНУ

1

(21) 2000116596

(22) 22 11 2000

(24) 15 10 2003

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р

(72) Андронаті Кирил Серпійович, Павловський Віктор Іванович, Редер Анатолій Семенович, Стельмах Ігор Борисович, Лемпарт Галина Василівна, Андронаті Серпій Андрійович

(73) ВІДКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "СУМІСНЕ УКРАЇНСЬКО-БЕЛЬГІЙСЬКЕ ХІМІЧНЕ ПІДПРИЄМСТВО", ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМ. О. В. БОГАТСЬКОГО НАН УКРАЇНИ

(56) UA, 19803, 25 12 1997

US, 3 903 276, 02 09 1975

US, 4 085 451, 27 12 1977

US, 4 487 771, 11 12 1984

EP, A, 0 421 802, 10 04 1991

(57) 1 Спосіб одержання гемісукцинату 3-гідрокси-7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону, що включає перетворення 7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону в 3-ацетокси-7-бром-5-(орто-

2

хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он з наступним його гідролізом у водно-спиртовому середовищі та ацилювання одержаного 3-гідрокси-7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону, який відрізняється тим, що перетворення 7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону здійснюють шляхом обробки сумішшю N-хлорсукциніміду та ацетату натрію в середовищі оцтової кислоти, гідроліз 3-ацетокси-7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону здійснюють за допомогою гідрозингідрату, а ацилювання 3-гідрокси-7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону здійснюють трикратним надлишком бурштинового ангідриду в присутності триетиламіну

2 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що 7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, N-хлорсукцинімід і ацетат натрію беруть у співвідношенні, що дорівнює 1:2:2, а обробку здійснюють при 80-90°C протягом 15-20 хвилин

Винахід відноситься до фармацевтичної хімії, зокрема до технології одержання речовини, яка має снодійну, седативну і транквілізуючу активність, на основі якої створено лікувальний препарат циназепам

Найближчим до заявляемого є спосіб одержання гемісукцинату 3-гідрокси-7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону, який викладено в опису винаходу до патенту України №19803 (МПК5 C07D243/14, 1997 р.) У відповідності з відомим способом 7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он окислюється пероксидом водню в оцтової кислоти до відповідного 4-оксиду з наступним перегрупуванням в оцтовому ангідриді в 3-ацетокси-7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, гідролізом якого гідроксидом натрію в водно-спиртовому середовищі одержується 3-гідрокси-7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-

бенздіазепін-2-он Ацилюванням останнього бурштиновим ангідридом в присутності триетиламіну одержується цільовий продукт - циназепам

Даний спосіб обрано прототипом

Прототип збігається з винаходом, що заявляється у спідуючому

1 В обох способах, як вихідна речовина використовуюється 7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он,

2 Як в заявляемому способі, так і у способі по прототипу вихідний 7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он перетворюють у 3-ацетокси-7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он

3 Гідроліз 3-ацетокси-7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону з одержанням 3-гідрокси-7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону,

4 Ацилювання 3-гідрокси-7-бром-5-(орто-

(13) C2

(11) 60361

(19) UA

хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону бурштиновим ангідридом

Але відомий спосіб має ряд серйозних недоліків

По-перше, він більш складний, що пояснюється тим, що 3-ацетокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он одержується в дві стадії, а саме окисленням 7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону пероксидом водню в оцтовій кислоті до відповідного 4-оксиду з наступним перегрупуванням його в оцтовому ангідриді у 3-ацетокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он

По-друге, вихід гемісукцинату 3-гідрокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он по всіх стадіях дорівнює 34%

По-третє, в процесі одержання 4-оксиду 7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он використовується сильний окислювач - пероксид водню

По четверте, процес перегрупування 4-оксиду 7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону у відповідний 3-ацетокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он є екзотермічним, що може привести до бурхливого закипання реакційної суміші та її викиду з реактору

В основу винаходу поставлено задачу в способі одержання гемісукцинату 3-гідрокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону за рахунок зміни шляху реакції, тобто іншого механізму перетворення вихідного 7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону в 3-ацетокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он та інших умов проведення вказаної реакції, забезпечити підвищення виходу як проміжних речовин, так і цільового продукту, спрощення способу за рахунок відмови від пероксиду водню і зменшення стадій та прискорення способу в цілому

Поставлена задача вирішена в способі одержання гемісукцинату 3-гідрокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону, що передбачає перетворення 7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону в 3-ацетокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он з наступним гідролізом його у водно-спиртовому середовищі та ацилюванням одержаного 3-гідрокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону тим, що перетворення 7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону здійснюють шляхом обробки його сумішшю N-хлорсукциніміду та ацетату натрію в середовищі оцтової кислоти, при цьому гідроліз 3-ацетокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону здійснюють за допомогою гідазингідрату, а ацилювання 3-гідрокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону здійснюють трикратним надлишком бурштинового ангідриду в присутності триетиламіну

Крім того, 7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, N-хлорсукцинімід і ацетат натрію беруть у співвідношенні рівному 1:2:2, а обробку здійснюють при 80-90°C протягом 15-20 хвилин

Новим у винаході є те, що перетворення 7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону здійснюють шляхом обробки його сумішшю N-хлорсукциніміду та ацетату натрію в середовищі оцтової кислоти, гідроліз 3-ацетокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону здійснюють за допомогою гідазингідрату, а ацилювання 3-гідрокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону здійснюють трикратним надлишком бурштинового ангідриду в присутності триетиламіну

Новизна також полягає й в умовах проведення реакції а саме, 7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, N-хлорсукцинімід і ацетат натрію беруть у співвідношенні рівному 1:2:2, а обробку здійснюють при 80-90°C протягом 15-20 хвилин

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляється і досягнутим технічним результатом можна пояснити наступним

Зміна шляху реакції (перетворення 7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону в 3-ацетокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он) приводить до збільшення виходу 3-ацетокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-она, спрощення синтезу та скорочення процесу. Важливим в цьому є те, що в одному технологічному процесі проходять дві хімічні реакції - утворення 3-хлор-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-она і взаємодія його з ацетатом натрію

Гідроліз 3-ацетокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону з використанням гідазингідрату приводить до збільшення виходу 3-гідрокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-она, спрощення і прискорення процесу. Гідазингідрат є селективний дезацилюючий агент, який не руйнує бенздіазепіновий цикл

Триетиламін - більш сильна основа, ніж піридин. Використання в ацилюванні саме триетиламіну приводить до збільшення виходу цільового продукту. Крім того, триетиламін має токсичність меншу за піридин

Умови проведення процесу підібрані експериментально і пояснюються наступним. Синтез при температурі нижче 80°C приводить до зниження виходу цільового продукту через неповне протікання процесу. Підвищення температури більш 90°C також приводить до зменшення виходу цільового продукту внаслідок утворення побічних продуктів

Зменшення кількості реагентів (N-хлорсукциніміду та ацетату натрію) також приводить до зменшення виходу цільового продукту. Крім того збільшується тривалість процесу. Збільшення кількості вказаних реагентів не приводить до збільшення виходу

Спосіб здійснюють наступним чином

Спочатку вихідний 7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он обробляють сумішшю N-хлорсукциніміду та ацетату натрію при співвідношенні 1:2:2 відповідно. Обробку проводять у середовищі оцтової кислоти при 80-90°C протягом 15-20 хвилин

Одержаний таким чином 3-ацетокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он піддають гідролізу за допомогою гідрозингідрату з наступним ацилюванням 3-гідрокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону бурштиновим ангідридом при трикратному надлишку останнього в присутності триетиламіну. Внаслідок ацилювання утворюється цільовий продукт - гемісукцинат 3-гідрокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он з виходом 82%. Температура плавлення 216-218°C.

Приклад

Суміш 28,5г (0,0815 моль) 7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону, 21,8г (0,163 моль) N-хлорсукциніміду і 13,4г (0,163 моль) безводного ацетату натрію в 100мл льодяної оцтової кислоти при інтенсивному перемішуванні нагрівали на водяній бані до 93-95°C. Далі реакційну суміш витримували протягом 30 хвилин. Після цього суміш охолоджували до кімнатної температури і відфільтровували 3-ацетокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, який випав в осад. Осад промивали водою від оцтової кислоти до нейтральної реакції промивних вод і сушили на повітрі. Вихід 3-ацетокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-

ону 29,5г (97%)

До суспензії 29,5г (0,072 моль) 3-ацетокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону в 100мл хлороформу при перемішуванні додавали 30мл гідрозингідрату. Через 30 хвилин після повного розчинення осаду додавали 100мл води. 3-Гідрокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, який випав в осад, відфільтровували і промивали водою до нейтральної реакції. Вихід 25,1г (94,7%)

Суміш 25,1г (0,054 моль) 3-гідрокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону, 16,2г (0,162 моль) бурштинового ангідриду та 11г (0,108 моль) триетиламіну в 250мл сухого хлороформу кип'ятили протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і промивали розбавленою соляною кислотою до слабкокислої реакції, а далі водою до нейтральної реакції. Осад, що випав, відфільтровували, висушували і перекристалізовували зі спирту. Одержали 20,6г (82%) цільового продукту. Температура плавлення 216-218°C.

У зв'язку з тим, що умови одержання цільової речовини є допоміжними ознаками, додаткові приклади не наведені.