



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62552 (13) C2

(51) МПК

C07D 235/28 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ГІДРОХЛОРИДУ 5-ЕТОКСИ-2-ЕТИЛТІОБЕНЗІМІДАЗОЛУ ФАРМАКОПЕЙНОЇ  
ЧИСТОТИ

1

(21) 2003043155

(22) 09.04.2003

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(72) Лозинський Мирон Онуфрійович, Безпалько  
Людмила Василівна, Шаламай Анатолій Севастья-  
нович, Геваза Юрій Іванович, Дмитруха Варвара  
Савівна, Махновський Микола Кирилович(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ  
АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ  
ТОВАРИСТВО НАУКОВО-ВИРОБНИЧИЙ ЦЕНТР  
БОРЩАГІВСЬКИЙ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ЗАВОД

(56) UA 21967, 30.04.1998

(57) Спосіб одержання гідрохлориду 5-етоксі-2-етилтіобензімідазолу фармакопейної чистоти, що включає конденсацію 4-етоксі-1,2-фенілендіаміну з етилксантогенатом калію при підвищеній температурі з наступним алкілуванням одержаного 5-етоксі-2-меркаптобензімідазолу бромистим етилом до гідроброміду 5-етоксі-2-етилтіобензімідазолу, переводом його в основу під дією лугу, обробкою основи соляною кислотою з утворенням гідрохлориду 5-етоксі-2-етилтіобензімідазолу з наступною очисткою його кристалізацією із розведеної соляної кислоти в присутності активованого вугілля, який **відрізняється** тим, що як вихідну речовину використовують 4-етоксі-1-нітро-2-амінобензол, який відновлюють воднем на нікелі Ренея в середовищі ізопропілового спирту при температурі 20-60°, тиску 1-10 атм, масовому співвідношенні вихідна речовина:розчинник:каталізатор 1:3:0,07 до 4-етоксі-1,2-фенілендіаміну, одержану реакційну масу охолоджують до 15-25°C, відфільтровують каталізатор, розчин діаміну без виділення із реакційної маси зразу вводять в реакцію циклізації з етилксантогенатом калію у водно-ізопропанольному розчині при температурі 80-85°C з витримкою протягом 4-5 год., при молярному співвідношенні реагентів 1:1,1÷1,25 і масовим співвідношенням етилксантогенату калію - води - ізопропанолу 1:2,8-3:0,75 з наступним розведенням гарячої (60-80°C) реакційної маси гарячою (60-80°C) водою (7-7,5 масових частин), нейтралізацією її при цій температурі 33 %-ною оцтовою кислотою до рН 5-6,

2

охолодженням реакційної маси до 10-15°C, фільтрацією, промивкою осаду 1 мас. часткою води, одержаний технічний 5-етоксі-2-меркаптобензімідазол, не висушуючи, очищують розчиненням його при 20-30°C в 4,6 %-ному розчині їдкого натрію з додаванням активованого вугілля при масовому співвідношенні продукт:розчин:вугілля 1:5:0,15, витримують масу при перемішуванні 1 год., відфільтровують вугілля, розчин підкислюють 33 %-ною оцтовою кислотою до рН 5-6, осад фільтрують, промивають водою, висушують при 50-60°C, вводять у взаємодію з бромистим етилом в середовищі етилового спирту при температурі 50-70°C і молярному співвідношенні вихідних речовин 1:1,2÷1,3 протягом 4 год., перевіряють повноту проходження реакції (масова частка непрореагувавшего 5-етоксі-2-меркаптобензімідазолу не повинна перевищувати 0,5 % у перерахунку на гідробромід 5-етоксі-2-етилтіобензімідазолу, що утворився), відганяють надлишок бромистого етилу і спирту у вакуумі при температурі в масі не вище 70°C, гідробромід 5-етоксі-2-етилтіобензімідазолу, що утворився, переводять в основу шляхом розчинення його у 25 %-ному водному спирті при 40-45°C, нейтралізації розчину 20 %-ним розчином гідроксиду натрію при перемішуванні, охолоджують масу до 20-25°C, фільтрують, осад промивають водою, отриману вологу основу 5-етоксі-2-етилтіобензімідазолу заливають розчином 3,6 %-ної соляної кислоти, нагрівають при перемішуванні до повного розчинення продукту при 80-85°C, додають активоване вугілля і витримують 1 год. в тих же умовах при масовому співвідношенні продукт:розчинник:вугілля 1:4,8:0,3, масу гарячою фільтрують, розчин охолоджують до 10-15°C при перемішуванні, осад гідрохлориду 5-етоксі-2-етилтіобензімідазолу відділяють і очищують перекристалізацією із 0,36 %-ної соляної кислоти з додаванням вугілля при масовому співвідношенні продукт:розчинник:вугілля 1:6,4-6,5:0,28-0,3, температурі в масі при розчиненні - 80-85°C, температурі в масі при виділенні - 10-15°C з наступною промивкою кінцевого продукту охолодженою до 10°C 0,36 %-ною соляною кислотою і висушуванням його при 20-30°C до постійної маси.

(13) C2

(11) 62552

(19) UA

Винахід належить до органічної хімії, способу одержання фармакопейного препарату - гідрохлориду 5-етокси-2-етилтіобензімідазолу (препарат "Томерзол", що має стреспротекторну та антигіпоксичну дію [1].

Відомий спосіб одержання цього препарату [1] передбачає використання як вихідної речовини 4-етокси-1,2-фенілендіаміну, який при взаємодії з сірковуглецем в лужному середовищі перетворюють в 5-етокси-2-меркаптобензімідазол. Останній алкілюють бромистим етилом. Одержаний гідробромід 5-етокси-2-етилтіобензімідазолу без виділення із реакційної маси переводять в основу 5-етокси-2-етилтіобензімідазолу дією гідроксиду калію. Далі основу обробляють розчином соляної кислоти при кип'ятінні, одержаний гідрохлорид 5-етокси-2-етилтіобензімідазолу виділяють із реакційної маси після її охолодження. Очистку кінцевого продукту здійснюють його кристалізацією із розчину соляної кислоти з додаванням активованого вугілля.

Одержують аналітично чистий препарат з виходом 29% в перерахунку на 4-етокси-1,2-фенілендіамін.

Наведена лабораторна методика одержання гідрохлориду 5-етокси-2-етилтіобензімідазолу придатна тільки для напрацювання препарату в невеликих кількостях. Використання ж її для укрупненого напрацювання (дослідних партій) неможливе за декількох причин.

По-перше, вихідний продукт - 4-етокси-1,2-фенілендіамін промисловістю не випускається. Це нестійка речовина і в невеликих кількостях її одержують їй наведеною в літературі методикою [2] відновленням 4-етокси-1-нітро-2-амінобензолу цинком в лужному середовищі.

Розробка нами технологічного процесу, що ґрунтується на цій методиці, не привела до успіху. Утворення в реакційній масі великої кількості неорганічного шламу дуже затрудняє фільтрацію цієї маси, що приводить до розкладання більшої частини 4-етокси-1,2-фенілендіаміну, що утворився, до смолоподібних речовин, які ще більше ускладнюють фільтрацію. Виділити потрібний діамін із фільтрату не вдається. Використання одержаного розчину на наступній стадії без виділення діаміну, як це описано в роботі (2), призводить до одержання 5-етокси-2-меркаптобензімідазолу з низьким виходом (15-17%), що не вигідно для виробництва.

По-друге, в роботах (1) та (2) для циклізації 5-етокси-1,2-фенілендіаміну використовують сірковуглець у лужному середовищі. Останній є сильнотоксичною отруйною, пожежо- та вибухонебезпечною речовиною, потребує особливих умов його придбання, зберігання та застосування, через це використання його в умовах виробництва небажано.

По-третє, одержаний за методикою (1) гідрохлорид 5-етокси-2-етилтіобензімідазолу задовільняє вимогам кваліфікації чистий для аналізу, однак не відповідає за чистотою показникам якості фар-

макопейної статті на нього.

Задачею винаходу є розробка технології промислового способу одержання гідрохлориду 5-етокси-2-етилтіобензімідазолу фармакопейної чистоти.

Задача досягається тим, що як вихідну речовину використовують 4-етокси-1-нітро-2-амінобензол, який відновлюють воднем на нікелі Ренея в середовищі ізопропилового спирту при температурі 20-60°C, тиску 1-10 атм., масовому співвідношенні вихідна речовина-розчинник-каталізатор 1:3:0,07 до 4-етокси-1,2-фенілендіаміну, одержану реакційну масу охолоджують до 15-25°C, відфільтровують каталізатор, розчин діаміну без виділення із реакційної маси зразу вводять в реакцію циклізації з етилксантогенатом калію у водно-ізопропанольному розчині при температурі 80-85°C з видержкою протягом 4-5 год., при молярному співвідношенні реагентів 1:1,1÷1,25 і масовим співвідношенням етилксантогенату калію-води-ізопропанолу 1:2,8-3:0,75 з послідовним розведенням гарячою (60-80°C) реакційної маси гарячою (60-80°C) водою (7-7,5 масових частин), нейтралізацією її при цій температурі 33%-ною оцтовою кислотою до pH 5-6, охолодженням реакційної маси до 10-15°C фільтрацією, промивкою осаду 1 мас. часткою води, одержаний технічний 5-етокси-2-меркаптобензімідазол, не висушуючи, очищають розчиненням його при 20-30°C в 4,6%-ному розчині їдкого натрію з додаванням активованого вугілля при масовому співвідношенні продукт-розчин-вугілля 1:5:0,15, витримують масу при перемішуванні 1 год., відфільтровують вугілля, розчин підкислюють 33%-ною оцтовою кислотою до pH 5-6, осад фільтрують промивають водою, висушують при 50-60°C, вводять у взаємодію з бромистим етилом в середовищі етилового спирту при температурі 50-70°C і молярному співвідношенні вихідних речовин 1:1,2÷1,3 протягом 4 год., перевіряють повноту проходження реакції (масова частка непрореагувавшего 5-етокси-2-меркаптобензімідазолу не повинна перевищувати 0,5% у перерахунку на гідробромід 5-етокси-2-етилтіобензімідазолу, що утворився), відганяють надлишок бромистого етилу і спирту у вакуумі при температурі в масі не вище 70°C, гідробромід 5-етоксибензімідазолу, що утворився, переводять в основу шляхом розчинення його у 25%-ному водному спирті при 40-45°C, нейтралізації розчину 20%-ним розчином гідроксиду натрію при перемішуванні, охолоджують масу до 20-25°C, фільтрують, осад промивають водою, отриману вологу основу 5-етокси-2-етилтіобензімідазолу заливають розчином 3,6%-ної соляної кислоти, нагрівають при перемішуванні до повного розчинення продукту при 80-85°C, додають активоване вугілля і витримують 1 год. в тих же умовах при масовому співвідношенні продукт-розчинник-вугілля 1=4,8:0,3, масу гарячу фільтрують, розчин охолоджують до 10-15°C при перемішуванні, осад гідрохлориду 5-етокси-2-етилтіобензімідазола відділяють і очищають пере-

кристалізацією із 0,36%-ної соляної кислоти з додаванням вугілля при масовому співвідношенні продукт-розчинник-вугілля 1:6,4-6,5:0,28-0,3, температурі в масі при розчиненні -80-85°C, температурі в масі при виділенні -10-15°C з послідуною промивкою кінцевого продукту охолодженою до 10°C 0,36%-ною соляною кислотою і висушуванням його при 20-30°C до постійної маси.

Відновлення проводиться при помірних температурах до залишкового вмісту вихідного нітропродукту не більше 0,5% (контроль методом тонкошарової хроматографії на пластинках силуфол UV-254). Використання на цій стадії очищеної вихідної речовини, застосування м'яких умов, відновлення та контроль закінчення реакції забезпечує одержання 4-етокси-1,2-фенілендіаміну у розчині ізопропанолу лише з незначними кількостями домішок (близько 1-2%). Розчин швидко відфільтровують від каталізатора і зразу ж вводять в реакцію циклізації.

Як циклізуючий реагент нами використовується етиловий ксантогенат калію, який випускається промисловістю, що спрощує виробництво на цій стадії та забезпечує високий вихід циклічного продукту 5-етокси-2-меркаптобензімідазолу - 72%, в перерахунку на 4-етокси-1-нітро-2-амінобензол.

Встановлено, що використання технічного 5-етокси-2-меркаптобензімідазолу на стадії алкілювання призводить до одержання технічного гідрохлориду 5-етокси-2-етилтіобензімідазолу, який не вдається очистити до фармакопейної чистоти одноразовою кристалізацією. Повторна кристалізація призводить до зниження виходу продукту (біля 65% замість 82%). В зв'язку з цим ми розробили простий спосіб очистки 5-етокси-2-меркаптобензімідазолу шляхом обробки водних розчинів його натрієвої солі вугіллям при кімнатній температурі з наступним осадженням його із розчину оцтовою кислотою. Втрати продукту при цьому становлять лише 10-13%. Застосування для алкілювання очищеного 5-етокси-2-меркаптобензімідазолу дозволяє одержати фармакопейно чистий препарат після однієї кристалізації гідрохлориду з високим виходом (82% в перерахунку на технічний вихідний гідрохлорид).

На стадії алкілювання встановлено, що оптимальною температурою проведення реакції є температура 50-70°C, оскільки кип'ятіння розчину призводить до утворення забарвленого продукту алкілювання і отриманий з нього технічний гідрохлорид 5-етокси-2-етилтіобензімідазолу не вдається очистити однократною кристалізацією до фармакопейної чистоти. Та ж причина зумовила необхідність виділення із реакційної маси гідробромиду 5-етокси-2-етилтіобензімідазолу.

Ще одним важливим параметром, який необхідно контролювати на цій стадії, є залишкова кількість 5-етокси-2-меркаптобензімідазолу в реакційній масі, яка після видержки не повинна перевищувати 0,5% в перерахунку на технічний гідробромід. У противному разі вдається очистити технічний гідрохлорид до потрібної чистоти тільки з використанням органічного розчинника, що призводить до суттєвого зниження виходу кінцевого продукту (50-55% замість 82%, в перерахунку на технічний гідрохлорид).

На стадії одержання і очистки гідрохлориду 5-етокси-2-етилтіобензімідазолу розчинення вихідних речовин слід проводити при температурі 80-85°C замість 100-105°C [1], оскільки в киплячих солянокислих розчинах кінцевий продукт частково розкладається, що призводить до незадовільної якості очищеного препарату.

Розроблена технологія дозволяє одержувати фармакопейно чистий препарат з більш високим виходом (36%, рахуючи 4-етокси-1-нітро-2-амінобензол) порівняно з [1] (29%, рахуючи на 4-етокси-1,2-фенілендіамін, тобто без врахування втрат на стадії відновлення).

Приклад 1. 5-Етоксі-2-етилтіобензімідазол та його гідрохлорид. В колбу ємністю 2дм<sup>3</sup> завантажують 205г 4-етокси-1-нітро-2-амінобензолу, 600г ізопропілового спирту та 15г нікелю Ренея. Відкачують із колби повітря і подають водень до тих пір, поки він перестане поглинатись реагентом, при цьому температуру реакційної маси підтримують 20-60°C. Після закінчення поглинання водню пробу реакційної суміші аналізують на вміст вихідної речовини (не більше 0,5% від завантаженої кількості нітросполуки). При задовільному аналізі масу охолоджують до 15-20°C і фільтрують. До фільтрату фазу ж додають розчин 216,5г етилового ксантогенату калію в 160мл води, нагрівають до 80-85°C і видержують при цій температурі 4-5 год. Перевіряють повноту проходження реакції в пробі реакційної маси. Із одержаного розчину калієвої солі 5-етокси-2-меркаптобензімідазола виділяють основу підкисленням реакційної маси оцтовою кислотою. Масу при перемішуванні охолоджують до +10°C, осад фільтрують, промивають 200мл води в кілька заходів і віджимають. Одержують 210г вологого продукту з вмістом сухої речовини 157,5г, що складає 72% в перерахунку на 4-етокси-1-нітро-2-амінобензол.

Вологий 5-етокси-2-меркаптобензімідазол заливають 1,0дм<sup>3</sup> 4,6%-ного розчину їдкого натрію, перемішують масу до повного розчинення продукту, додають 23г вугілля "Norit" і продовжують перемішування 0,5 год. при температурі 20-25°C. Залишок масу фільтрують, до фільтрату додають при перемішуванні 220г 33%-ної оцтової кислоти (до РН5-6), охолоджують до 10°C, видержують 1 год. при перемішуванні і фільтрують. Осад промивають водою і висушують при 50-60°C. Одержують 135г (87% в перерахунку на завантажений технічний продукт) чистого 5-етокси-2-меркаптобензімідазолу у вигляді дрібнокристалічного порошку білого або жовтуватого кольору з масовою часткою основної речовини не нижче 95%.

Суспензію 135г 5-етокси-2-меркаптобензімідазолу, 100г бромистої о етилу в 0,28дм<sup>3</sup> етилового спирту нагрівають до 50°C і видержують при перемішуванні 4 год., поступово підвищуючи температуру до 70°C. Після закінчення видержки перевіряють повноту проходження реакції в пробі реакційної маси. Масова доля домішки вихідного 5-етокси-2-меркаптобензімідазолу не повинна перевищувати 0,5% в перерахунку на технічний гідробромід 5-етокси-2-етилтіобензімідазолу. При задовільному аналізі відганяють надлишок бромистого етилу та етило-

вий спирт у вакуумі при температурі реакційної маси не вище 70°C, а гідробромід, що залишився, розчиняють в 780г 25%-ного водного спирту при 40°C і поволі нейтралізують при перемішуванні 60г 20%-ного розчину їдкого натрію при тій же температурі в масі. Охолоджують масу до 20-25°C, видержують ще 0,5 год. при перемішуванні для структурування осаду, фільтрують і осад на фільтрі промивають два рази водою. Одержують 160г вологої основи 5-етоксі-2-етилтіобензімідазолу (117г в перерахунку на сухий продукт, що складає 77% виходу, рахуючи на 5-етокси-2-меркаптобензімідазол).

Одержану вологу основу заливають 0,56дм<sup>3</sup> 3,6%-ної соляної кислоти, нагрівають масу при перемішуванні до 80-85°C і видержують до повного розчинення продукту. Затим додають в колбу 35г вугілля "Norit" і витримують в тих же умовах 1 год. Масу гарячою фільтрують, вугілля на фільтрі промивають гарячою (80-85°C) 3,6%-ною соляною кислотою. Фільтрат при перемішуванні охолоджують до 10-15°C, видержують 1 год., фільтрують, осад на фільтрі промивають 0,2дм<sup>3</sup> розчину 0,36%-ної соляної кислоти. Одержують 178г вологого гідрохлориду 5-етоксі-2-етилтіобензімідазолу (124,6г в перерахунку на сухий продукт) з масовою часткою основної речовини в сухому продукті 95-97%. Вихід гідрохлориду - 92,6% від взятої основи.

Одержаний вологий гідрохлорид заливають 0,8дм<sup>3</sup> 0,36%-ної соляної кислоти, додають 35г вугілля "Norit", нагрівають при перемішуванні до 80-85°C і витримують в цих умовах 1 год. Масу фільтрують гарячою, вугілля на фільтрі промивають гарячою 0,36%-ною соляною кислотою, фільтрат охолоджують при перемішуванні до 10-15°C, видержують 1 год. і фільтрують. Осад на фільтрі промивають охолодженою 0,36%-ною соляною кислотою і висушують при 20-30°C до постійної маси. Отримують 100г гідрохлориду 5-етоксі-2-етилтіобензімідазолу у вигляді білого кристалічного продукту (кристалогідрат з 1 молемою води), який відповідає вимогам фармстатті. Вихід 82% в перерахунку на технічний гідрохлорид, або 36% в перерахунку на 4-етокси-1-нітро-2-амінобензол.

Приклад 2. Синтез проведено за методиками прикладу 1, за виключенням того, що в реакцію циклізації вводили неочищений 5-етокси-2-

меркаптобензімідазол. Одержаний після очистки гідрохлорид 5-етоксі-2-етилтіобензімідазолу не задовольняв вимогам фармстатті за показниками: вміст основної речовини (нижче 99,0%), прозорість і забарвленість розчину.

Приклад 3. Синтез проведено за методиками прикладу 1, за виключенням того, що алкілювання проводили при кип'ятінні реакційної маси. Одержаний препарат не задовольняє вимогам фармстатті за тими ж показниками, що наведені в прикладі 2.

Приклад 4. Синтез проведено за методиками прикладу 1, за виключенням того, що одержаний на стадії алкілювання гідробромід переводили в основу за методикою [1], тобто не виділяючи його із реакційної маси. Одержаний кінцевий продукт не задовольняв вимогам фармстатті за показниками забарвленості і прозорості.

Приклад 5. Синтез проведено за методиками прикладу 1, за виключенням того, що використовують гідробромід з вмістом 5-етокси-2-меркаптобензімідазолу більше ніж 0,5% (0,6-1,0%). Одержаний препарат не відповідав вимогам фармстатті за показником "Домішки".

Приклад 6. Синтез проведено за методиками прикладу 1 за виключенням того, що одержання гідрохлориду та його очистки проводили із киплячих солянокислих розчинів. Препарат не задовольняв вимогам фармстатті за показниками: вміст основної речовини (нижче 99,0%), прозорість і забарвленість розчину.

Технологія одержання препарату "Томерзол", що пропонується, випробувана на дослідних установках в умовах цеху. Напрацьовано більше 30кг препарату для проведення його клінічних досліджень. В даний час закінчені його клінічні випробування, розроблені дві лікарські форми та проекти фармстатей на них і субстанцію.

На основі приведеної методики на ОП ІОХ НАН України розроблено технологічний регламент одержання субстанції препарату "Томерзол".

#### Література

1. Патент України 21967. Офіц. бюл. "Промислова власність" №2, 1998р.
2. L.Spirer, Rocznichem..., 28, 455 (1954); С. А. 1956, 50, 311.