



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75465** (13) **C2**  
(51) **МПК (2006)**  
**C07D 277/62** (2006.01)  
**A61K 31/425**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 2-АМІНО-6-ТРИФТОРОМЕТОКСИБЕНЗОТІАЗОЛУ

1

(21) 2004042545

(22) 06.04.2004

(24) 17.04.2006

(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

(72) Ягупольський Лев Мусійович, Макітрук Василь Лукич, Орлов Віктор Валерійович, Петко Кирил Ігоревич, Фіалков Юрій Аркадійович, Шаламай Анатолій Севастьянович, Безпалько Людмила Василівна, Сова Євген Олександрович

(73) ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО НАУКОВО-ВИРОБНИЧИЙ ЦЕНТР "БОРЩАГІВСЬКИЙ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД"

(56) Ягупольський Л.М., Гандельсман Л.З., Диазастирилы с заместителями, содержащими фтор // Журнал общей химии, 1963 г., т. XXXIII, вып. 7, с. 2301-2307  
US 4370338, 25.01.1983

(57) 1. Спосіб одержання 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу шляхом

2

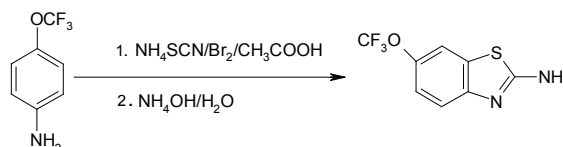
гетероциклізації 4-трифторометоксіаніліну з калієм роданіду та бромом в присутності льодяної оцтової кислоти, з наступним розкладанням реакційної суміші та кристалізацією кінцевого продукту, який **відрізняється** тим, що гетероциклізацію здійснюють при мольному співвідношенні компонентів, відповідно 1,0:1,02-1,10:2,30-2,50, розкладання реакційної суміші здійснюють шляхом коагуляції побічного продукту - 2,6-дибром-4-трифторометоксіаніліну у водно-оцтовому розчині протягом 12-24 год.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що одержаний водно-оцтовий розчин упарюють у вакуумі.

3. Спосіб за п. 1, 2, який **відрізняється** тим, що ведуть очистку водно-оцтового розчину реакційної суміші або/та кристалізацію виділеного продукту активованим вугіллям.

Винахід відноситься до органічної хімії, може бути використаний у фармацевтичному виробництві і пов'язаний з одержанням 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу.

2-Аміно-6-трифторометоксибензотіазол є субстанцією препарату рилузолу (МНН), який за фармакологічною дією є інгібітором глутаматнейротрансмінази і застосовується при боковому аміотрофному склерозі та хворобі Паркінсона. [Компедіум "Лекарственные препараты" /под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. - Киев: Морин. 2003. - С.666; Патент США 5674885, МКІ<sup>6</sup> А61К 31/425. Application of Riluzole in the treatment of Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes/ A. Boireau, A. Doble, P. Dubedat et al; Rhone-Poulenc Rorer S.A. (France), N 446734; Заявл. 03.01.1994, опубл. 07.10. 1997].



Відомий спосіб одержання 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу, наведеної формули. [Ягупольський Л.М., Гандельсман Л.З. Диазастирилы с заместителями, содержащими фтор // Журн. общ. химии. -1963.-Т.33, №9. -С.2301-2307]. Фторовмісна похідна амінобензотіазолу одержана реакцією гетероциклізації, а саме, дією на 4-трифторометоксіанілін бром та амонію роданіду у середовищі льодяної оцтової кислоти при мольному співвідношенні реагуючих компонентів 4-CF<sub>3</sub>OPhNH<sub>2</sub>:Br<sub>2</sub>:NH<sub>4</sub>SCN=1,0:1,09:2,36. Після завершення гетероциклізації реакційну суміш виливали в холодну воду і обробляли карбонатом натрію, а утворений осад відфільтровували. Вихід 2-аміно-6-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу

(13) **C2**(11) **75465**(19) **UA**

після кристалізації із суміші бензолу з петролейним ефіром складав лише 85% з т.топл. 115-116°C.

Відомий також спосіб одержання 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу, описаний в патенті на лікарський засіб - препарат рілузол з широким спектром терапевтичної дії, [Патент США 4370338, МПК А61К 31/425. Medical based on 2-amino-6-trifluoromethoxybenzothiazole, 1983] шляхом гетероциклізації 4-трифторометоксианіліну з калієм роданідом та бромом в присутності льодяної оцтової кислоти, з наступним розкладанням реакційної суміші та кристалізацією кінцевого продукту. До розчину 4-трифторометоксианіліну та одного з активних компонентів - калію роданіду в оцтовій кислоті додають другий активний компонент - розчин бром у оцтовій кислоті краплями при розмішуванні протягом 1 год. при кімнатній температурі. При цьому мольне співвідношення реагентів складає 1,0:1,01:4,05. Після 12 год розмішування реакційну суміш виливають у воду, охолоджують суміш в льодяній бані та нейтралізують додаванням аміаку. Утворений осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують у водному етанолі (1:1, v/v). Вихід 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу складав 69,4% з т.топл. біля 119°C.

Домішками в рілузолі, напевно, можуть бути продукти полібромовання вихідного аніліну та різні похідні родану, які видалити повторними кристалізаціями неможливо. Виходячи з механізму реакції гетероциклізації початковими активними агентами можуть бути бромродан - BrSCN та/або диродан (NCS)<sub>2</sub>, з участю яких відбувається орто-роданування 4-трифторометоксианіліну. Утворена проміжна орто-роданова похідна аніліну потім зазнає подальшої гетеро-циклізації. Обидва проміжні реагенти утворюються у відповідності до слідуючих схем реакцій:

1.  $\text{KSCN} + \text{Br}_2 \rightarrow \text{BrSCN} + \text{KBr}$ ;
2.  $2\text{KSCN} + \text{Br}_2 \rightarrow (\text{NCS})_2 + 2\text{KBr}$

Враховуючи стехіометрію реакцій 1 та 2 слід зауважити, що в відомому способі було закладено відповідно 3 та 2 кратні надлишки калію роданіду. Це, в свою чергу, могло приводити до утворення виключно диродану. Слід також врахувати те, що родан за реакційним потенціалом є дещо більш активним нуклеофілом, ніж бром. [Khazaei A., Alizadeh A., Vaghei R.G. Preparation of arylthiocyanates using N,N'-dibromo-N,N'-bis(2,5-dimethyl-benzenesulphonyl)-ethylenediamine and N,N'-dibromo-2,5-dimethylbenzenesulphonamide in presence of KSCN as a novel thiocyanating reagent //Molecules. - 2001. V.6. - P.253-257].

В свою чергу, це могло б сприяти додатковому родануванню вихідного аніліну або могло приводити до утворення більш складних побічних продуктів.

В основу винаходу поставлена задача створити такий спосіб одержання 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу, в якому шляхом зміни складу компонентів та введення нової операції, забезпечилося б підвищення виходу очищеного кінцевого продукту.

Поставлена задача вирішена тим, що в способі одержання 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу шляхом гетероциклізації 4-трифторометоксианіліну з калієм роданідом та бромом, в присутності льодяної оцтової кислоти, з наступним розкладанням реакційної суміші та кристалізацією кінцевого продукту, згідно винаходу, гетероциклізацію здійснюють при мольному співвідношенні компонентів, відповідно 1,0:1,02 - 1,10:2,30 - 2,50, розкладання реакційної суміші здійснюють шляхом коагуляції побічного продукту - 2,6-дибром-4-трифторометоксианіліну у водно-оцтовому розчині протягом 12-24 год.

Доцільно, щоб у вакуумі впарювали водно-оцтовий розчин.

Крім того, ведуть очистку водно-оцтового розчину реакційної суміші або/та кристалізацію виділеного продукту активованим вугіллям.

Заявлений вибір мольного співвідношення реагуючих компонентів, а саме, при  $\text{CF}_3\text{OPhNH}_2:\text{Br}_2:\text{KSCN}=1:1,02 - 1,10:2,30 - 2,50$ , з урахуванням основної та супутніх реакцій, механізму гетероциклізації проміжної роданової похідної аніліну, а також визначення тривалості додавання розчину бром та витримки в часі реакційної суміші на послідовних стадіях, забезпечило підвищення виходу очищеного кінцевого продукту.

Послідуюча витримка водно-оцтової реакційної суміші протягом 16-24 год. сприяла повній коагуляції жовтого колоїдного осаду поліроданідів невідомого хімічного складу, який потім виділяли шляхом фільтрації. Відгонка водно-оцтового розчинника на половину від початкового об'єму супроводжувалась одночасною сублімацією побічної домішки - леткого у вакуумі 2,6-дибром-4-трифторометоксианіліну.

Ідентифікацію цієї сполуки було здійснено шляхом зустрічного синтезу, даними аналізу елементного складу, ТШХ та <sup>1</sup>H-ЯМР-спектру. Так, при симетричному розміщенні атомів бром у молекулі похідної аніліну обидва протони при 3- та 5-місцях фенілу в ПМР-спектрі записуються єдиним синглетом при 7,249 м.д. Всі вищенаведені операції дозволяють суттєво позбавитись від основної кількості домішок.

Застосування активованого вугілля тільки на стадії очистки водно-оцтового розчину може бути достатнім для досягнення фармакопейної чистоти субстанції, тобто в межах 99,5-99,7%.

Доцільною є також відгонка оцтової кислоти при упарюванні водно-оцтової реакційної суміші у вакуумі, поскільки, при цьому регенерується більше половини затраченої оцтової кислоти. По-друге, це позначається на наступних операціях з виділення та очистки продукту реакції. Насамперед, це економічно вигідно тому, що значно зменшуються витрати водного аміаку для нейтралізації оцтової кислоти в реакційній суміші. Разом з тим, це дозволяє суттєво понизити вміст легких забруднень та баластних солей в нейтралізованому розчині, в якому одночасно відбувається кристалізація продукту реакції - субстанції рілузолу.

Таким чином, наведена послідовність операцій виділення і очистки продукту реакції дозволяє одержувати субстанцію рилузолу досить високої чистоти навіть після однієї кристалізації. При цьому наведені стадії очистки не складні за своїм виконанням і запропонована технологія синтезу 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу в цілому економічно доцільна, позаяк додаткові операції витримування реакційної суміші в часі та обробки активованим вугіллям суттєво не позначаються на його вартості, як субстанції для виробництва лікарського препарату.

Винахід пояснюється наведеними прикладами.

Приклад 1. В трьохгорлому реакторі ємністю 250мл, оснащеному зворотнім холодильником, механічною мішалкою, крапельною лійкою готують розчин в 60мл льодяної оцтової кислоти, послідовно при перемішуванні додають 13,7г (0,138моль) розтертого калію роданіду та 10,84г (0,06моль) 4-трифторометоксианіліну. До утвореного розчину протягом 30хв. при температурі 25°C прикапують розчин 9,75г (0,0609моль) сухого бром у 15мл льодяної оцтової кислоти. Під час додавання бром у реакційна суміш густішає внаслідок утворення осаду та забарвлюється в жовтий колір.

Реакційну суміш розмішують 12год. при 25°C, а потім виливають у 200мл охолодженої до 5°C води, при цьому утворюється жовтий колоїдний осад. Водно-оцтову суміш витримують 3год. для того, щоб відбулася коагуляція осаду, потім його відфільтровують, промивають 10-15мл води і сушать. Кількість виділеного жовтого осаду складає 1,3г, який не плавиться до 200°C.

До жовтуватого водно-оцтового фільтрату додають 1г активованого вугілля, нагрівають до температури 85°C при розмішуванні 15хв. та фільтрують. Сорбент промивають на фільтрі двічі 10-15мл теплої води. Безбарвний прозорий фільтрат охолоджують до температури 10°C, при розмішуванні поступово додають 25% розчин аміаку до досягнення pH 9, після цього додатково розмішують ще 30хв. Через 1,5год., осад, що утворився фільтрують, промивають водою до нейтральної реакції та висушують при температурі 50-60°C. Отримують 12г (83,7%) продукту 91,2% чистоти (ВЕРХ) з т. топл. 117-118°C, який кристалізує з водного етанолу (1:1, v/v).

Вихід 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу 10,5г (74,8%) з чистотою 99,12%, т. топл. 117,5-119,0°C.

Знайдено, %: С 41,30, 41,50; Н 1,50, 1,66; S 13,69, 13,85; C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>FN<sub>2</sub>OS. Вирахувано, %: С.41,03; Н 2,13; S 13,67.

Приклад 2. Аналогічно прикладу 1 в 3л трьохгорлому реакторі розчиняють 159,8г (0,90моль) 4-трифторометоксианіліну та 217г (2,25моль) калію роданіду в 800мл льодяної оцтової кислоти. До одержаного розчину при перемішуванні і при температурі 20°C прикапують протягом 1год. розчин 51мл (158г/0,99моль) бром у 250мл оцтової кислоти. Реакційну суміш розмішують 16год. при температурі 25°C, потім виливають при перемішуванні в 3л охолодженої до 0°C води і розчин залишають на 24 години.

Об'ємний темно-жовтий осад відфільтровують, промивають водою і після висушування одержують 5г аморфного продукту. Фільтрат обробляють 20г активованого вугілля при температурі 80°C. Сорбент відфільтровують, а одержаний фільтрат упарюють у вакуумі до половини початкового об'єму (~2,5л). У відгоні викристалізовується сублімований продукт - 2,6-дибром-4-трифторометоксианілін, який відфільтровують і вага його складає 6г. Аналіз елементного складу. Вирахувано: С 25,07%, Н 1,19%, Br 47,76%. C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>F<sub>3</sub>NO. Отримано: С 28,01, 27,96%; Н 1,90, 2,10%; Br 44,10, 43,81%. 1H-ЯМР-спектр: 4,577 м.д. шир. синглет, 2H, протони NH<sub>2</sub>-група; 249 м.д., синглет, 2H, 3,5-протони.

Кубовий залишок охолоджують до 10-15°C і до нього при перемішуванні приливають близько 1,1л 25% водного аміаку (pH~9). Густу масу залишають на 12год., осад фільтрують, промивають водою (1л x 3 рази), сушать. Вихід сирого 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу 195г (92,9%) з чистотою 94,35%.

Після кристалізації з водного етанолу одержують 175г (83,3%) субстанції рилузолу з чистотою 99,57%, т. топл. 116-118°C, літ. т. топл. 117-119°C.

Приклад 3. Аналогічно прикладу 2 проводять реакцію гетероциклізації 269,55г (1,52моль) 4-трифторометоксианіліну та 340,1г (3,5моль) калію роданіду в 1,5л льодяної оцтової кислоти при додаванні розчину 80мл (247,1г/1,55моль) бром у 450мл оцтової кислоти протягом 2год. Всі операції синтезу аналогічні наведеним в прикладі 2, з тією різницею, що час реакції циклізації складає 16год. Після цього розчин фільтрують від жовтого осаду (вага його - 6г), фільтрат обробляють 35г активованого вугілля, сорбент відфільтровують і кінцевий фільтрат упарюють у вакуумі до половини початкового об'єму. Кубовий залишок нейтралізують 1,5л 25% водного аміаку до pH 9, утворений густий осад витримують 12год і потім відфільтровують, сушать.

Отриманий 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу - 318г (89,3%) з чистотою 94,35% кристалізують з водного етанолу з активованим вугіллям.

Вихід субстанції рилузолу складає 290г (81,5%) з чистотою 99,62%, т.топл. 117,5-119,0°C.

Приклад 4. Аналогічно прикладу 2, синтез проводять в 6л трьохгорлому реакторі і до розчину 411,4мл (539,1г/3,04моля) 4-

трифторометоксианіліну та 680,2г (7моль) калію роданіду в 3,2л льодяної кислоти протягом 3год. додають розчин 160мл (495,4г/3,1моль) бром у 760мл оцтової кислоти. Реакційну суміш витримують 19год. при 25°C, відфільтровують жовтий осад, фільтрат очищають активованим вугіллям (50г) при температурі 50°C, відділяють сорбент і одержаний фільтрат впарюють у вакуумі. Кубовий залишок обробляють водним аміаком і залишають на 10год. і аналогічним чином виділяють продукт.

Вихід сирого 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу складає 640г (89,8%) з чистотою 94,40% і після кристалізації з

водного етанолу в присутності активованого вугілля одержують 575г (80,8%) субстанції рилузолу з чистотою 99,55%, т. топл. 116-117°C.

Приклад 5. Аналогічно прикладу 4 до розчину 411мл (539,1г/3,04моль) 4-трифторометоксианіліну та 680,2г (7моль) калію роданіду в 3,2л льодяної оцтової кислоти при температурі 5°C протягом 2год. 15хв. додають розчин 165мл (511,8г/3,2моль) бром у в 760мл оцтової кислоти. Реакційну суміш залишають на 19год. при 20°C і послідовно операції очистки водно-оцтового розчину з активованим вугіллям, концентрування фільтрату та нейтралізації кубового залишку виконують аналогічно вище наведеним прикладам. Після витримки суспензії протягом 11год. виділяють сирий продукт, вага якого складає 655г (92,0%) з чистотою 98,71%. Кристалізацією з водного етанолу отримують 580г (81,46%) рилузолу з чистотою 99,64%, При повторній кристалізації з активованим вугіллям його чистота складала 99,67%.

Приклад 6. Аналогічно прикладу 2 до розчину 6,76мл (8,86г/0,05моль) 4-трифторометоксианіліну та 12,62г (0,13моль) калію роданіду в 90мл льодяної оцтової кислоти при перемішуванні додають протягом 15хв. розчин 2,86мл (8,87г/0,056моль) бром у в 15мл оцтової кислоти. Реакційну суміш з сіруватим осадом перемішують протягом 10г і всі подальші операції обробки активованим вугіллям, упарювання фільтрату,

нейтралізації кубового залишку виконують аналогічно вище наведеним прикладам. З тією різницею, що час після нейтралізації складав 5год. і зокрема з водно-оцтового конденсату було виділено 1,7г 4-трифторометокси-2,6-диброманіліну.

Вихід сирової субстанції - 9,75г (83%) з чистотою 93,2% та т.топл. 116-117°C. Після кристалізації з водного етанолу одержують 8,46г (72%) рилузолу з чистотою 99,41% та т.топл. 117-118°C.

Приклад 7. Аналогічно прикладу 2 проводять гетероциклізацію 6,76мл (8,86г/ 0,05моль) 4-трифторометоксианіліну та 10,2г (0,105моль) калію роданіду в 80мл льодяної оцтової кислоти з 2,6мл (8,86г/0,0505моль) бром у в 13мл оцтової кислоти. Операції обробки реакційної суміші та виділення - аналогічні наведеним прикладам. З тією різницею, що при нейтралізації кубового залишку утворився маслянистий продукт жовто-зеленого забарвлення, який обробляють метилом хлористим (3 x 30мл). Після упарювання екстрагента із залишку було виділено 1,8г вихідного аніліну.

Вихід сирової субстанції - 7,49г (64%) з чистотою 89,82%. Після кристалізації з водного етанолу з активованим вугіллям одержують 7,05г (60,2%) рилузолу з чистотою 99,34%.

В таблиці представлені приклади одержання 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу та отримані результати чистоти кінцевого продукту.

Таблиця

Умови синтезу 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу (субстанції рилузолу)

Приклад	Мольне співвідношення реагентів	Час подавання бром у, год.	Час гетероциклізації, год.	Час розкладу реакційної суміші, год	Продукт реакції # сирий очищений			
					вихід, %	чистота, %	вихід, %	чистота, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 аналог	1,0:1,09:2,36	-	16	-	-	-	75,8	-
найближчий аналог	1,0:1,01:4,05	1,0	16	-	-	-	69,4	-
приклад 1	1,0:1,02:2,30	0,5	12	3	83,7	91,20*	73,3	99,12
приклад 2	1,0:1,10:2,50	1,0	24	12	92,9	94,35*	83,3	99,57
приклад 3	1,0:1,02:2,30	2,0	16	12	89,3	94,35*	81,5	99,62**
приклад 4	1,0:1,02:2,30	3,0	19	10	89,8	94,40*	80,8	99,55**
приклад 5	1,0:1,05:2,30	2,25	19	11	92,0	98,71*	81,46	99,64**+
приклад 6	1,0:1,12:2,60	0,25	10	5	83,0	93,40*	72,0	99,41**
приклад 7	1,0:1,01:2,10	0,5	10	4	64,0	89,82*	60,2	99,34**

\* - застосування активованого вугілля на стадії виділення;

\*\* - застосування активованого вугілля при кристалізації;

+ - повторна кристалізація з активованим вугіллям - 99,67%;

# - чистота наведена за даними газорідної хроматографії.

Як видно з таблиці, при всіх наведених варіантах мольного співвідношення реагуючих компонентів (приклади 1-5) виходи сирової та очищеної субстанції рилузолу були вищими, ніж в відомих аналогах.

Аналізуючи дані таблиці слід також зазначити, що тривалість додавання бром у в реакційну суміш, час циклізації та розкладу

позначаються на виході кінцевого продукту та на його чистоті. Так, у прикладі 1 швидке додавання бром у в зменшена тривалість стадій обробки суміші приводить до зниження виходу сирового продукту (83,7%) зі значним його забрудненням (чистота 91,2%).

Дані таблиці (приклади 3-7), підтверджують ефективність застосування активованого вугілля на всіх стадіях виділення та/чи очистки.