



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81277** (13) **U**
(51) МПК
C07D 243/26 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 00060	(72) Винахідник(и): Редер Анатолій Семенович (UA), Кашуцький Сергій Миколаєвич (UA), Мальцев Георгій Володимирович (UA), Кушнір Костянтин Петрович (UA), Єрко Олександр Костянтинович (UA)
(22) Дата подання заявки: 02.01.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.06.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2013, Бюл.№ 12	(73) Власник(и): ТОВАРИСТВО З ДОДАТКОВОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ІНТЕРХІМ", Люстдорфська дорога, 86, м. Одеса, 65080 (UA)
	(74) Представник: Михайлова Тетяна Вікторівна, реєстр. №84

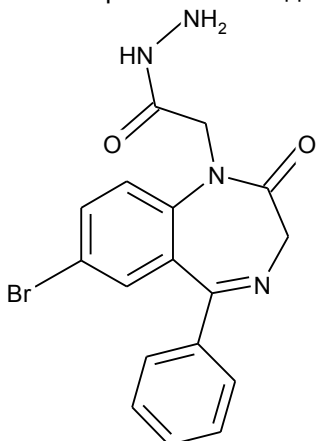
(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ 1-(ГІДРАЗИНОКАРБОНІЛ)-МЕТИЛ-7-БРОМ-5-ФЕНІЛ-1,2-ДИГІДРО-3Н-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНУ

(57) Реферат:

Спосіб отримання 1-(гідразинокарбоніл)-метил-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону включає алкілювання 7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону метиловим ефіром монобромової кислоти з утворенням 1-(метоксикарбоніл)-метил-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону і подальшою його взаємодією з гідразингідратом. Алкілювання здійснюють в хлороформі в присутності карбонату калію і гідроксиду калію та каталізатора міжфазного перенесення, з подальшою взаємодією отриманого і-(метоксикарбоніл)-метил-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону.

UA 81277 U

Корисна модель належить до способу отримання біологічно активної сполуки 1-(гідразинокарбоніл)-метил-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4 бенздіазепін-2-ону, відомого під назвою лікарський засіб Гідазепам.



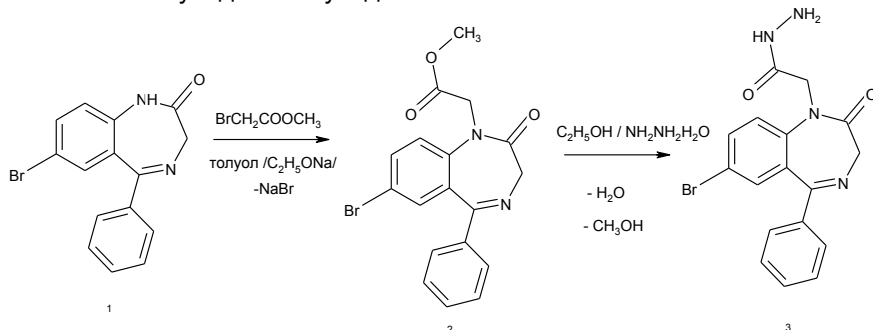
- 5 Відомий спосіб отримання Гідазепаму шляхом взаємодії метилового ефіру монобромцтової кислоти з 7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-оном (1) у присутності етилату натрію в абсолютному толуолі з утворенням 1-(метоксикарбоніл)-метил-1,2-дигідро-3Н-1,4 бенздіазепін-2-ону (2) та подальшою взаємодією останнього з 12-ти кратним надлишком гідразингідратом в середовищі етилового спирту при температурі кипіння реакційної суміші. Спосіб здійснюють у два етапи (Патент UA № 9415 МПК (5) C07D 243/26, опубл. 07.05.91. Бюл. №17).

Відомий спосіб вибраний як найближчий аналог.

Найближчий аналог та спосіб, що заявляється, мають такі спільні ознаки:

- 15 - використання 7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону
 - використання 1-(метоксикарбоніл)-метил-1,2-дигідро-3Н-1,4 бенздіазепін-2-ону як проміжного продукту;
 - використання гідразингідрату.

Схема синтезу Гідазепаму відомим способом:



- 20 Але відомий спосіб має суттєві недоліки, перш за все, використовується дорогий та пожежонебезпечний етилат натрію, крім того складність полягає у необхідності підготування абсолютного толуолу, а також необхідності виділення та очищення проміжного продукту 1-(метоксикарбоніл)-метил-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону, який далі взаємодіє з гідразингідратом.

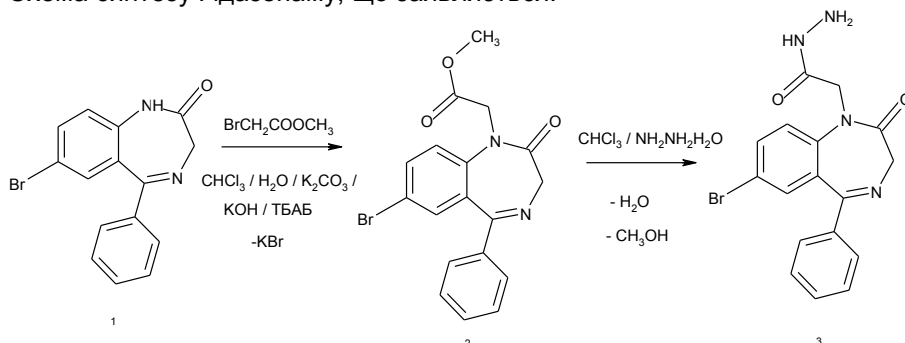
- 25 В основу корисної моделі, що заявляється, поставлено задачу розробити простий та дешевий спосіб отримання Гідазепаму, при використанні доступних та дешевих реактивів.

- Поставлена задача вирішується в способі отримання 1-(гідразинокарбоніл)-метил-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону шляхом алкілування 7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону (А) метиловим ефіром монобромцтової кислоти (Б) з утворенням 1-(метоксикарбоніл)-метил-1,2-дигідро-3Н-1,4 бенздіазепін-2-ону і подальшою його взаємодією з гідразингідратом (С), згідно з корисною моделлю, алкілування здійснюють в хлороформі в присутності карбонату калію (Д), гідроксиду калію (Е) та каталізатора міжфазного перенесення, з подальшою взаємодією отриманого 1-(метоксикарбоніл)-метил-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону (без його виділення з реакційного середовища) з гідразингідратом у хлороформі при 10 °С, при таких молярних співвідношеннях реагентів А: Б:С:Д:Е як 1:1,1:8:4:1,5.

Згідно з корисною моделлю, алкілювання здійснюють у хлороформі в присутності карбонату калію (Д), гідроксиду калію (Е) та каталізатора міжфазного перенесення, з подальшою взаємодією отриманого 1-(метоксикарбоніл)-метил-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону (без його виділення з реакційної суміші) з гідазингідратом у хлороформі при 10 °С, при таких молярних співвідношеннях реагентів А: Б:С:Д:Е як 1:1,1:8:4:1,5.

Спосіб, що заявляється, належить до способу алкілювання в міжфазних умовах в присутності каталізатора міжфазного перенесення.

Схема синтезу Гідазепаму, що заявляється:



Заявлений спосіб здійснюють наступними чином.

До суміші 7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону (1), хлороформу і каталізатора міжфазного перенесення, наприклад, тетрабутиламонія броміду, додають по черзі розчин карбонату калію та розчин гідроксиду калію. Після витримки при перемішуванні до реакційної маси додають метиловий ефір монобромової кислоти. Далі суміш перемішують 2 години, відокремлюють водну фазу, і отриманий розчин 1-(метоксикарбоніл)-метил-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону (2) в хлороформі обробляють гідазингідратом. Таким чином проміжний продукт 1-(метоксикарбоніл)-метил-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он використовують при взаємодії з гідазингідратом без його виділення з реакційної суміші.

Після упарювання розчину Гідазепаму в хлороформі, залишок розчиняють в ізопропіловому спирті і залишають для кристалізації. Технічний Гідазепам очищують послідовно перекристалізацією з ізопропілового і етилового спиртів.

Приклад конкретного здійснення способу.

У колбу, ємністю 2 л, завантажують 200 г (0,635 моля) 7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону, 24 г (0,074 моля) тетрабутиламонію броміду і 750 мл хлороформу. Суміш перемішують 10 хвилин і додають 500 мл 50 %-го (2,768 моля) розчину карбонату калію. Вміст колби охолоджують при перемішуванні до 8 °С і додають 68 мл 50 %-го (0,927 моля) розчину гідроксиду калію. Реакційну суміш перемішують при охолодженні 10 хвилин, додають 105 г (0,686 моля) метилового ефіру монобромової кислоти. Після додавання всієї кількості реагенту, реакційну масу витримують при перемішуванні 2 години, відокремлюють органічну фазу і використовують її надалі. Об'єм отриманого розчину 1-(метоксикарбоніл)-метил-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-она в хлороформі складає 850 мл.

Далі в колбу, ємністю 2 л, завантажують 850 мл розчину 1-(метоксикарбоніл)-метил-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону в хлороформі та охолоджують до 10 °С при перемішуванні, після чого додають 250 г (5 моля) гідазингідрату. Вміст колби перемішують при охолодженні 5-6 годин. Потім відокремлюють органічну фазу і промивають водою до нейтральної реакції. Отриманий розчин Гідазепаму в хлороформі упарюють, залишок після упарювання розбавляють 500 мл ізопропілового спирту та залишають для кристалізації. Осад, що випав, фільтрують, промивають ізопропіловим спиртом, сушать і перекристалізують послідовно з ізопропілового та етилового спирту. Отримують 153 г (0,395 моля) Гідазепаму ($T_{пл}$ 215-218 °С), вихід 62 % по 7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону.

Істотні відзнаки, що заявляються, дозволяють отримати наступний технічний результат - створити простий, дешевий та пожежобезпечний спосіб при одночасному скороченні часу виробництва і зменшенні трудовитрат.

Результати ідентифікації Гідазепаму

1.1 ПМР-спектроскопія: Спектр ПМР (хлороформ-d) Гідазепаму містить мультиплет при δ 3.57 м.д. з інтегральною інтенсивністю 3Н від протонів $NHNH_2$ -гідазидної групи; синглет при δ 4.52 м.д. з інтенсивністю 2Н від протонів CH_2 - групи залишку оцтової кислоти; два дуплети з δ 4.84 і 4.08 м.д. від енантіотопних протонів CH_2 - групи в 3-ьому положенні діазепінового циклу; два синглети і дублет при δ 7.43, 7.75 і 8.38 м.д. від протонів ароматичного фрагмента, що входить до складу бенздіазепінового циклу; два мультиплети при δ 7.45-7.42 і 7.34-7.30 м.д. з

інтегральними інтенсивностями 3H і 2H, відповідно, від ароматичних протонів замісника в положенні 5 діазепінового циклу.

1.2 Мас-спектрометрія: У мас-спектрі спостерігаються піки молекулярного іону з m/z 387 (M^+) і осколкових іонів з m/z 360 ($M^+ - CHN$), m/z 327 ($M^+ - HCONHNH_2$), m/z 307 ($M^+ - Br$). Пік з m/z 299 відповідає іону, що утворюється в результаті елімінування окису вуглецю з осколкового іона з m/z 327 ($M^+ - HCONHNH_2$). Розпад молекули під дією іонізуючих електронів відповідає описаному в літературі розпаду сполук, похідних 1,4-бенздіазепінов. Поява в спектрі осколкового іону з m/z 327 ($M^+ - HCONHNH_2$) підтверджує наявність в молекулі речовини гіdraзинокарбонільної групи, що ідентифікується.

1.3 ІЧ-спектроскопія: В 14- спектрі (KBr) Гідазепаму присутня смуга поглинання при 1747.39 cm^{-1} , що відповідає коливанням зв'язку $C=O$ гідразидної групи. Розширена смуга при 1677.95 cm^{-1} відповідає коливанням зв'язку $C=O$ бенздіазепінового циклу з накладеною на неї смугою коливання азометинового фрагмента $C=N$. Слабоінтенсивна група смуг в ділянці $3100-3000 \text{ cm}^{-1}$ відповідає коливанням зв'язків $C-H$ бензольних кілець. Смуги при 1396.37 і 1323.08 cm^{-1} можуть бути віднесені до коливань $C-N$ -зв'язку. Смуги поглинання при 3267.19 , 3515.99 cm^{-1} відповідають коливанням зв'язків $N - H$ гідразинового фрагменту.

Спосіб, що заявляється, дозволяє отримувати Гідазепам при використанні доступних реактивів, без виділення проміжних продуктів, із зменшенням трудовитрат при одночасному здешевленні виробництва.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб отримання 1-(гіdraзинокарбоніл)-метил-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону шляхом алкілування 7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (А) метиловим ефіром монобромової кислоти (Б) з утворенням і-(метоксикарбоніл)-метил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону і подальшою його взаємодією з гідразингідратом (С), який **відрізняється** тим, що алкілування здійснюють в хлороформі в присутності карбонату калію (Д) і гідроксиду калію (Е) та каталізатора міжфазного перенесення, з подальшою взаємодією отриманого 1-(метоксикарбоніл)-метил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (без його виділення з реакційного середовища) з гідразингідратом в хлороформі при 10°C , при таких молярних співвідношеннях реагентів А:Б:С:Д:Е як 1:1,1:8:4:1,5.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601