

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 226 281

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 29 07 82
(21) PV 5717-82

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 487/04

(40) Zveřejněno 29 07 83
(45) Vydáno 15 04 85

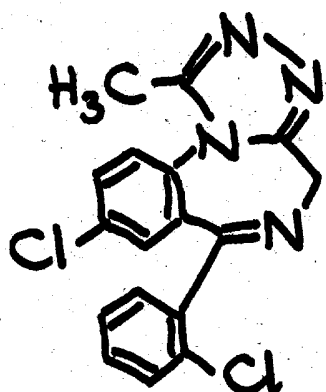
(75)
Autor vynálezu

VEJDĚLEK ZDENĚK ing. CSc.,
PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54)

Způsob přípravy 8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-methyl-
-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu

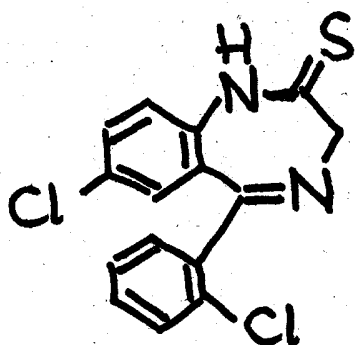
Vynález se týká způsobu přípravy 8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu vzorce I.



(I)

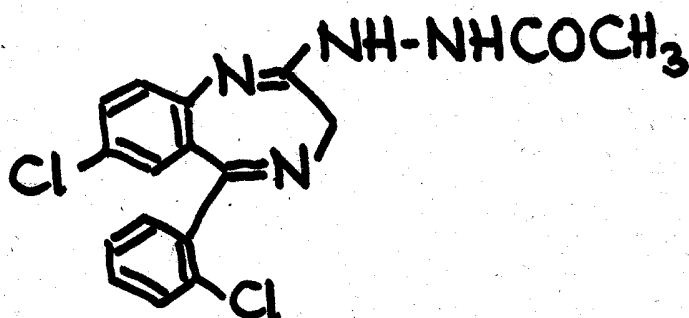
Látka vzorce I je vysoce účinným hypnotikem, které navozuje dostatečně hluboký spánek již v orálních dávkách 0,5 až 1,0 mg. Vzhledem k tomu, že jde o látku účinnou krátkodobě, nezůstává po probuzení tzv. "převis", tj. přetrvávající nežádoucí centrální útlum. Látka je známá pod názvem "triazolam" a užívá se jí v terapii nespavosti v řadě zemí (Pakes G.E. a spol., Drugs 22, 81, 1981).

Literatura popisuje přípravu látky I celou řadou metod, z nichž v souvislosti k tomuto vynálezu je nutné uvést jedinou, která spočívá v reakci 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu (Archer G.A., Sternbach L.H., J.Org. Chem. 29, 231, 1964) vzorce II



(II)

s acethydrazidem (Curtius T., Hofmann T.S., J.Prakt.Chem. /2/ 53, 524, 1896). Tuto reakci lze provést buď v jediném stupni zahříváním obou komponent ve vroucím 1-butanolu v dusíkové atmosféře, nebo dvoustupňově, při čemž se nejdříve reakcí thionu vzorce II s acethydrazidem ve vroucím ethanolu připraví acet-hydrazidový derivát vzorce III,

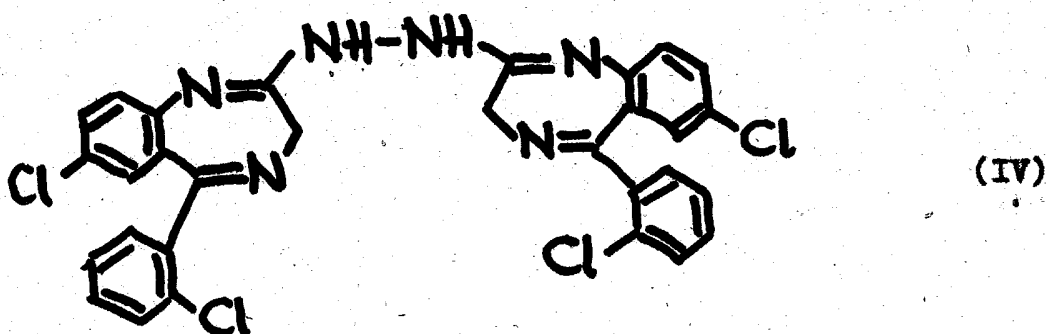


(III)

který se v surovém stavu cyklisuje thermicky, tj. zahříváním v dusíkové atmosféře až na 250 °C (Hester J.B.jr. a spol., J. Med.Chem. 14, 1078, 1971; NSR zveřejňovací spisy 2,012.190 a 2,065.893; Austral.pat. 462.769; Belg.pat. 747,493; Chem.Abstr. 73, 109.801, 1970; 85, 192.782, 1976). Preparativně výhodnější je zřejmě postup jednostupňový, kterým se žádaná látka I získává ve výtěžku 43 %, surový produkt se vyčistí krystalisací z 2-propanolu a získá se potom jako látka tající při 223 až 225 °C.

Právě uvedený postup je zatížen řadou nevýhod, které vyplnou z jeho podrobnější analýsy a dále z analýsy získaného produktu vzorce I. Jde hlavně o tyto nevýhody : (1) Nízká rozpustnost thionu II v 1-butanolu vede k nutnosti použít poměrně velkého objemu této látky jako reakčního média (na 10 g thionu

II je nutné použít přibližně 300 ml 1-butanolu). (2) Výtěžnost postupu je nízká (méně než 50 %). (3) Produkt získaný krystalizací z 2-propanolu stále ještě není zcela homogenní a obsahuje hlavně dvě znečištěniny, které v něm lze prokázat pomocí chromatografie na tenké vrstvě silikagelu. V první řadě je to polárnější znečištěnina, která byla identifikována jako acetylhydrazinový derivát vzorce III. Dále je to méně polární znečištěnina, která byla identifikována jako N,N'-disubstituovaný hydrazin vzorce IV,



který vzniká za reakčních podmínek zřejmě disproportionací acetylhydrazinového derivátu III za současného vzniku N,N'-diacetylhydrazinu. Látky vzorců III a IV vznikají v různých šaržích v proměnlivém množství a k jejich odstranění je možné použít v první řadě extrakci surového produktu dichlormethanem, ve kterém je látka III prakticky nerozpustná, a dále již uvedenou krystalizací z vroucího 2-propanolu, v kterém je prakticky nerozpustná látka IV. I po těchto opatřeních zůstávají chromatograficky prokazatelná stopová množství látek III a IV v substancích takto přečištěného triazolamu (I).

Bylo zjištěno, že thion vzorce II je výborně rozpustný v pyridinových basích s t.v. od 115 do 175 °C, tj. od pyridinu samotného až po sym. kolidin. Tato rozpouštědla je tedy s výhodou možno použít jako prostředí k provedení popsané reakce; lze též použít směsi těchto pyridinových basí s 1-butanolem. Reakce v těchto mediích probíhá dostatečně rychle, je možné pracovat v koncentrovanějších roztocích, tj. za použití menších celkových objemů reakčních směsí. Za těchto podmínek probíhá úplněji konverze acetylhydrazinového derivátu vzorce III na konečný produkt I, takže v konečném produktu se látka III jako znečištěnina prakticky nevyskytuje. Dále bylo zjištěno,

že pro krystalisaci surových substancí I je velmi výhodným rozpouštědlem dioxan, ve kterém je za varu látka I lépe rozpustná než v popisovaném 2-propanolu nebo ethylacetátu, takže opět lze i v tomto stadiu použít menších objemů, což je z hlediska výroby výhodné. Krystalisací z dioxanu se získává nová výše tající krystalová modifikace, která se vylučuje ve formě jemných jehliček tajících při 241,5 až 243 °C. Při zahřívání pod mikroskopem je nejprve patrná změna krystalového tvaru, ke které dochází při 210 až 220 °C (jehlice přejdou na silná prisma) a tání potom probíhá při teplotách od 237 do 243 °C podle čistoty produktu. Táž krystalová modifikace se získá rovněž krystalisací ze směsi ethanolu a chloroformu.

Podstatou předloženého vynálezu jsou právě opatření uvedená v předchozím odstavci, tj. provedení reakce v pyridinových basích nebo jejich směsích s 1-butanolem a krystalisace surového produktu z dioxanu nebo ze směsi chloroformu a ethanolu. Tento nový postup vede k možnosti použít menších objemů při reakci i při krystalisaci, což je z výrobního hlediska výhodné, dále vede k produktu, v němž je prakticky eliminována přítomnost látky III a konečně - po krystalisaci - k velmi čisté nové krystalové modifikaci, vhodné k výrobě lékových forem.

Příklad 1

K roztoku 108 g 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu (II) v 700 ml pyridinu se přidá 66 g acethydrazidu a směs se za míchání vaří 5 h pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Po ochlazení na 25 °C se vlije do 10 l vody, suspension se míchá 15 min a potom se surový produkt (106 g) odsaje, promyje vodou a vysuší na vzduchu. Rozpustí se za varu ve 400 ml chloroformu, roztok se zfiltruje a odpaří na objem přibližně 150 ml. Přidá se 400 ml ethanolu a směs se ponechá krystalovat 12 h při teplotě 5 °C. Potom se odsaje, promyje hexanem a vysuší ve vakuu. Získá se 73 g (63 %) produktu, který krystaluje v jemných jehlicích a v Koflerově bloku taje při 241,5 až 243 °C. Je to výše tající krystalová modifikace 8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu, jejíž analýza a hmotnostní spektrum, jakož i další spektra (UF, IČ a ¹H NMR) potvrzují její identitu.

Příklad 2

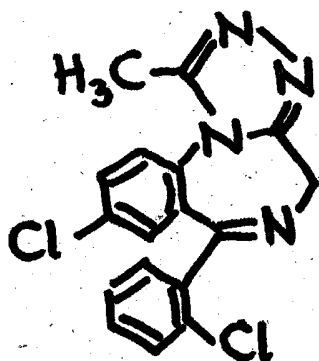
K roztoku 64 g 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu v 640 ml 2,4,6-trimethylpyridinu (sym. kolidinu) se přidá 45 g acethydrazidu a směs se za míchání zahřívá 5 h na teplotu 140 až 150 °C v dusíkové atmosféře. Potom se odpaří za sníženého tlaku do sucha. Zbytek (105 g) se suspenduje ve 1200 ml vody, suspence se míchá 15 min, produkt se odsaje, promyje vodou a trochou benzenem. Vysušením na vzduchu se získá 64 g (94 %) surového produktu tajícího při 225 až 227 °C. Rozpustí se v 650 ml vroucího dioxanu, roztok se zfiltruje a filtrát se ponechá krystalovat při teplotě místnosti po dobu 15 h. Odsátím a promytím trochou ethylacetátu se získá 43 g I. produktu tajícího při 237 až 239 °C. Odpařením matečných louhů přibližně na objem 100 ml a krystalisací 24 hodinovým stáním se získá 8,0 g II. produktu s prakticky shodnou teplotou tání. Celkový výtěžek na rekrystalovaném 8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu je tedy 51 g (75 %).

Příklad 3

K roztoku 108 g 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu v 500 ml 2,4,6-trimethylpyridinu se přidá 66 g acethydrazidu a 500 ml 1-butanolu a směs se za míchání vaří 6 h pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Vzniklý roztok se za tepla zfiltruje s 15 g aktivního uhlí a filtrát se odpaří za sníženého tlaku do sucha. Zbytek se suspenduje ve 1200 ml vody, míchá se 20 min, vyloučený surový produkt (120 g) se odsaje, promyje vodou a trochou etheru a vysuší se na vzduchu. Rozpustí se potom v 850 ml vroucího dioxanu, roztok se za horka zfiltruje a filtrát se ponechá 5 dní v klidu při teplotě místnosti. Vyloučený krystalický 8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin se odsaje, promyje trochou ethylacetátu a vysuší ve vakuu. Získá se 85 g (74 %) čisté látky tající při 241,5 až 243 °C. Z nedefinovaných důvodů se při některých šaržích produkt získá jako níže tající modifikace s t.t. 223 až 225 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu vzorce I



(I)

reakcí 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu s acethydrazidem vyznačující se tím, že se reakce provádě v prostředí pyridinových basí, vroucích od 115 do 175 °C, nebo v jejich směsích s 1-butanolem, s výhodou při teplotách 115 až 150 °C, načež se získaný surový produkt přečistí krystalizací z dioxanu nebo ze směsi chloroformu a ethanolu, při čemž se obvykle získá nová výše tající krystalová modifikace látky I s t.t. 241,5 až 243 °C.