

# Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© Коллектив авторов, 2005

В. Н. Аникеев<sup>1</sup>, А. И. Петрунин<sup>2</sup>, Ю. Н. Жуков<sup>1</sup>,  
М. Т. Килин<sup>3</sup>, Ф. В. Гусс<sup>4</sup>

## СПОСОБ СИНТЕЗА НИТРАЗЕПАМА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ 2-ХЛОР-5-НИТРОБЕНЗОФЕНОНА С ЭТИЛЕНДИАМИНОМ

<sup>1</sup> ФГУП "Бийский олеумный завод", Бийск;

<sup>2</sup> Бийский лицей;

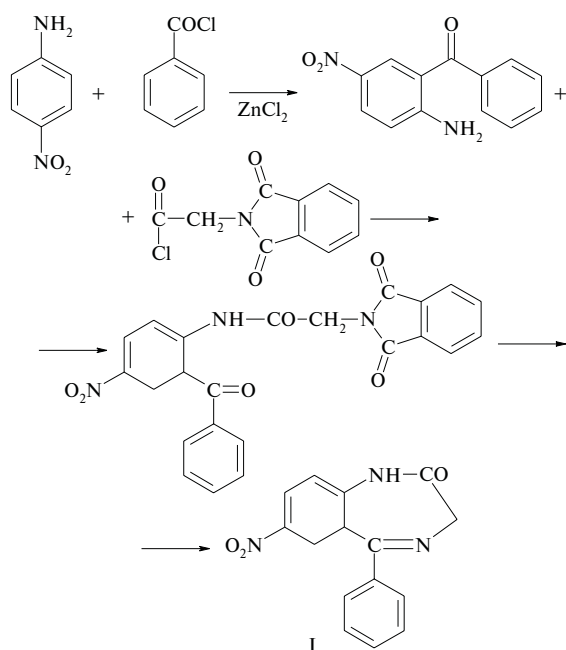
<sup>3</sup> Бийский технологический институт;

<sup>4</sup> ОАО "Органика", Новокузнецк

Разработан промышленный способ синтеза нитразепама путем взаимодействия 2-хлор-бензофенона с этилендиамином, с последующим окислением полученного бензодиазепина до бензодиазепинона. Данный способ реализован в промышленном масштабе.

Рассматриваемый в данной работе способ синтеза нитразепама направлен на совершенствование технологии получения субстанции нитразепама и повышение экономической целесообразности его производства.

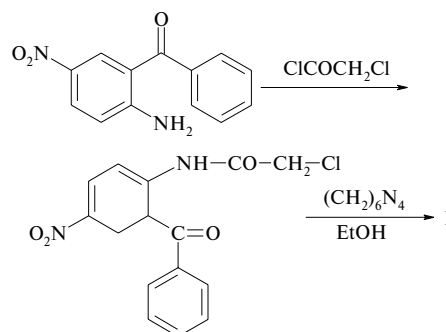
Разработанный в свое время в ЦХЛС – ВНИХФИ и описанный в литературе [1, 2] способ синтеза нитразепама (I) осуществлялся по следующей схеме:



Данный способ имеет ряд недостатков. Во-первых, синтез 2-амино-5-нитробензофенона проводится при температуре 160 – 190 °С, что требует применения высокотемпературного теплоносителя. Кроме того, в схеме используется дорогостоящий фталимидацетилхлорид, получение которого осуществляется в две стадии из глицина. Наконец, циклизация осуществляется с одновременным снятием фталимидной защиты действием гидразингидрата в метаноле. Это приводит к достаточно большому образованию хинолона, очистка от

которого весьма затруднительна и приводит к значительным потерям целевого продукта.

В литературе [3 – 6] описан более перспективный способ синтеза нитразепама по схеме:

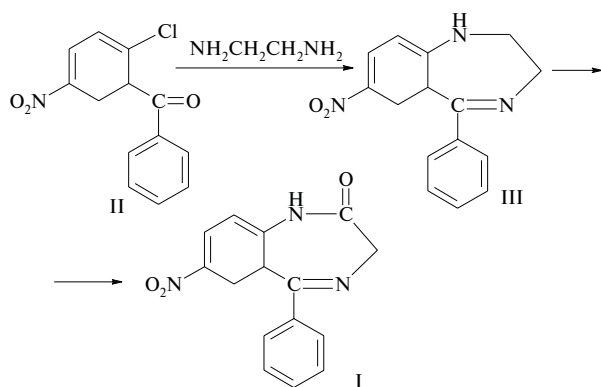


Этот способ экономически более целесообразен, но как и в предыдущем, в нем используется достаточно дорогой 2-амино-5-нитробензофенон и, несмотря на снижение количества химических стадий получения нитразепама, выход его в пересчете на 2-амино-5-нитробензофенон не превышает 60 %.

Мы изучили возможность синтеза нитразепама из достаточного дешевого 2-хлор-5-нитробензофенона (II) и этилендиамина. Полученный бензодиазепин (III) окисляли до требуемого бензодиазепинона [7, 8].

Проанализировав литературные данные, мы пришли к выводу о невозможности использования условий, описанных в патенте [8], для получения нитразепама в промышленных условиях, прежде всего из-за использования высокотоксичного пиридина. Была поставлена задача разработки высокоэффективного способа промышленного получения нитразепама по приведенной выше химической схеме. Положительное решение поставленной задачи было найдено благодаря проведению реакции 2-хлор-5-нитробензофенона (II) с этилендиамином в среде изопропилового спирта при температуре 70 – 75 °С с последующим разбавлением реакционной массы водой при температуре 75 – 80 °С. Выход 2,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиа-

зепина (III) составил 98 %. Эти результаты получены при следующих мольных соотношениях реагентов: 2-хлор-5-нитробензофенон – изопропиловый спирт – этилендиамин, 1:13,7:4.



Окисление полученного 2,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-1H-1,4-бензодиазепина (III) проводили в среде ацетона или ацетонитрила; в качестве окислителя использовали бихромат натрия в серной кислоте. Выход нитразепама по стадии окисления составил 93 – 95 % с содержанием основного вещества 97 – 98 %. Для более полного протекания реакции окисления предпочтительнее следующее мольное соотношение реагентов: 2,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-1H-1,4-бензодиазепин – бихромат натрия – серная кислота – ацетон (ацетонитрил) 1:(0,92 – 1,02):(7,5 – 8,5):(72 – 76).

Таким образом, нам удалось решить поставленную задачу по разработке достаточно дешевого и эффективного способа синтеза субстанции нитразепама. Способ имеет минимальное количество стадий, очень высокие выходы на каждой из стадий и высокое качество получаемого продукта. Выход целевого продукта составляет 88 – 90 % в расчете на 2-хлор-5-нитробензофенон (II), что значительно выше, чем при получении описанными ранее способами. Синтез нитразепама не требует высоких температур и в нем используются, доступные растворители. Данный способ защищен патентом РФ [11] и был реализован на ФГУП “Бийский олеумный завод” по заказу химфармзавода “Органика” г. Новокузнецк.

#### Экспериментальная часть

Синтез 2-хлор-5-нитробензофенона (II) проводили по известному способу [12]. Анализ готового продукта проводили согласно требованиям ФС 42–2137–98.

**2,3-Дигидро-7-нитро-5-фенил-1H-1,4-бензодиазепин (III).** В колбу с мешалкой заливают 100 мл

(1,307 моль) этилендиамина, массу нагревают до 70 °С и отключают нагрев. При интенсивном перемешивании дозируют 25 г (0,0955 моль) 2-хлор-5-нитробензофенона в течение 1 ч, поддерживают температуру 70 – 75 °С. По окончании дозировки дают выдержку 3 ч при температуре 78 – 80 °С. Затем к реакционной массе приливают 200 мл воды, нагретой до температуры 78 – 80 °С и выдерживают смесь в течение 1 ч, затем реакционную массу охлаждают до 10 – 15 °С, продукт фильтруют, промывают водой, сушат. Выход соединения III 25,03 г (98 %); т.пл. 210 – 212 °С. По результатам потенциометрического титрования содержание основного вещества не ниже 99,5 %.

**1,3-Дигидро-7-нитро-5-фенил-2H-1,4-бензодиазепин-2-он (I).** В колбу с мешалкой заливают 20 мл (0,272 моль) ацетона, при перемешивании и охлаждении приливают 1,7 мл (31,8 ммоль) концентрированной серной кислоты. Затем дозируют 1 г (3,7 ммоль) 2,3-дигидро-7-нитро-5-фенил-1H-1,4-бензодиазепина и насыщенный раствор бихромата натрия, приготовленный из 1 г (3,8 ммоль)  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  в 0,6 мл воды, при температуре не выше 20 °С. По окончании дозировки реакционную массу выдерживают в течение 1 ч при перемешивании и температуре не более 20 °С, затем отфильтровывают выпавший осадок. Отфильтрованный осадок загружают в колбу и смешивают с 20 мл воды, затем нейтрализуют раствором щелочи до pH 3 – 3,5. Продукт отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход полученного нитразепама 0,978 г (93 %), т.пл. 226 – 230 °С.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Патент СССР 550980, *Бюл. изобрет.*, № 10 (1977).
2. Патент Бельгии № 648149, *Chem. Abstr.*, **63**, P14890a, (1965).
3. N. Blazevic and F. Kajfez, *J. Het. Chem.*, **7**, 1173 – 1174 (1970).
4. M. Hannann, M. Zinic, D. Kolbah, et al., *J. Het. Chem.*, **18**, 963 (1981).
5. Патент Швейцарии № 465621; *Chem. Abstr.*, **71**, 61382g (1969).
6. Патент РФ 2136285, *Бюл. изобрет.*, № 25 (1999).
7. L. H. Sternbach, A. Reeder, G. A. Areher, et al., *J. Org. Chem.*, **28**, 3013 – 3016 (1963).
8. Патент США 3222359, *Chem. Abstr.*, **64**, 5121 (1966).
9. R. I. Fruer, G. A. Areher, B. Brust, et al., *J. Org. Chem.*, **30**, 1308 – 1310 (1965).
10. Патент США 3247187; *РЖ Химия*, 10N437П (1968).
11. Патент РФ 2150467; *Бюл. изобрет.*, № 16 (2000).
12. J. Ulmann, E. Mallet, *Ber.*, **31**, 1694 (1898).

Поступила 14.07.03.

## COMMERCIAL SYNTHESIS OF NITRAZEPAM VIA THE INTERACTION OF 2-CHLORO-5-NITROBENZOPHENONE WITH ETHYLENE DIAMINE

V. N. Anikeev<sup>1</sup>, A. I. Petrunin<sup>2</sup>, Y. N. Zhukov<sup>1</sup>, M. T. Kilin<sup>3</sup>, and F. V. Guss<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Biysk Oleum Plant (State Enterprise), Biysk, Altai Territory, Russia;

<sup>2</sup> Biysk High School, Biysk, Altai Territory, Russia;

<sup>3</sup> Biysk Technological Institute, Biysk, Altai Territory, Russia;

<sup>4</sup> “Organika” Joint-Stock Company, Novokuznetsk, Russia

A commercial synthesis of nitrazepam has been developed based on the interaction of 2-chloro-5-nitrobenzophenone with ethylenediamine with subsequent oxidation of intermediate benzodiazepine to benzodiazepinone. The proposed method has been implemented in practice.