

УДК 547.789.6:615.21:616.832.522

2-АМІНО-6-ТРИФТОРОМЕТОКСИБЕНЗОТІАЗОЛ (ПРЕПАРАТ “БОРИЗОЛ”) ТА СУПУТНІ ЙОМУ ДОМІШКИ

В.Л.Макітрук*, Ю.О.Нужа*, К.І.Петко, Ю.А.Фіалков, А.С.Шаламай*,
Л.М.Ягупольський

Інститут органічної хімії НАН України,
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: Yagupolskii@bpci.kiev.ua
* ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”

Ключові слова: 4-трифторометоксіанілін; роданування; циклізація;
2-аміно-6-трифторометоксibenзотіазол

Викладено результати досліджень, проведених при промисловому впровадженні нейропротекторного препарату “Боризол” — 2-аміно-6-трифторометоксibenзотіазолу. Виділено та охарактеризовано всі домішки, що утворюються в процесі виробництва цього препарату.

BORIZOLE MEDICINE AND ITS CONCOMINANT ADMIXTURES

V.L.Makitruk, Yu.O.Nuzha, K.I.Petko, Yu.A.Fialkov, A.S.Shalamay, L.M.Yagupolsky
The results of the research carried out while industrial introducing the neuroprotective medicine “Borizole” — 2-amino-6-trifluoromethoxybenzothiazole, have been given. All admixtures forming in the process of manufacture of this medicine have been isolated and characterized.

ПРЕПАРАТ “БОРИЗОЛ” И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЕМУ ПРИМЕСИ

В.Л.Макитрук, Ю.А.Нужа, К.И.Петко, Ю.А.Фиалков, А.С.Шаламай, Л.М.Ягупольский
Изложены результаты исследований, проведенных при промышленном внедрении нейропротекторного препарата “Боризол” — 2-амино-6-трифторметоксibenзотиазола. Выделены и охарактеризованы все примеси, образующиеся в процессе производства этого лекарственного препарата.

2-Аміно-6-трифторометоксibenзотіазол — препарат “Рілузол”, відомий також як лікарський засіб фірми “Aventis” рілутек, фармакологічна дія якого зумовлена багатостороннім впливом на глутаматну нейротрансмісію, знайшов застосування в неврології при лікуванні бокового аміотрофічного склерозу [1-4].

Вперше 2-аміно-6-трифторометоксibenзотіазол був синтезований Ягупольським Л.М. та Гандельсманом Л.З при вивченні реакції гетероциклізації 4-трифторометоксіаніліну з роданідом амонію у присутності бром у крижаній оцтовій кислоті (схема 1) [5]. Слід відзначити, що взагалі сполуки, які містять трифторометоксильну групу, були вперше синтезовані в ІОХ НАН України Л.М.Ягупольським. На теперішній час цих сполук вже синтезовано більше 30000 і вони широко застосовуються для отримання лікарських препаратів, пестицидів та рідких кристалів [6].

У 1983 р. фірма “Rhone Poulenc Roger” здійснила ресинтез 2-аміно-6-трифторометоксibenзотіазолу та запатентувала його як лікарський засіб [7]. Вивчення фармакологічних властивостей препарату дозволило встановити, що механізм його дії включає процеси інгібування вивільнення глутамату, інактивації вольтажзалежних натрієвих каналів, неконкурентної блокади рецепторів N-метил-D-аспарагінової кислоти та стимуляції G-біл-

ковозалежних шляхів передачі нервового імпульсу. Важливим є те, що саме завдяки значній гідрофобності молекули рілузолу він легко проникає в мозок через гематоенцефалічний бар'єр. За результатами фармакологічних досліджень та клінічних випробувань рілузол було запатентовано як лікарський засіб для лікування бокового аміотрофічного склерозу [8]. Разом з тим були встановлені його протисудомна дія та лікувальний ефект при хворобі Паркінсона [9].

З літературних даних відомо декілька найбільш вживаних методів синтезу похідних 2-амінобензотіазолів, таких як метод Хугерсхофа (обробка арилтіосечовин хлором або бромом у середовищі інертного розчинника) [10], Кауфмана (циклізація орто-роданіламінів) [11], циклізація арилтіосемікарбазидів при дії кислих агентів [12].

Нами був відтворений синтез рілузолу та внесені суттєві зміни в технологію його виробництва, що привело до зростання виходу та якості кінцевого продукту, на який отримано патент України [13]. Ресинтезований препарат тепер отримав назву “Боризол”.

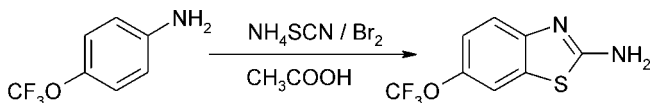


Схема 1

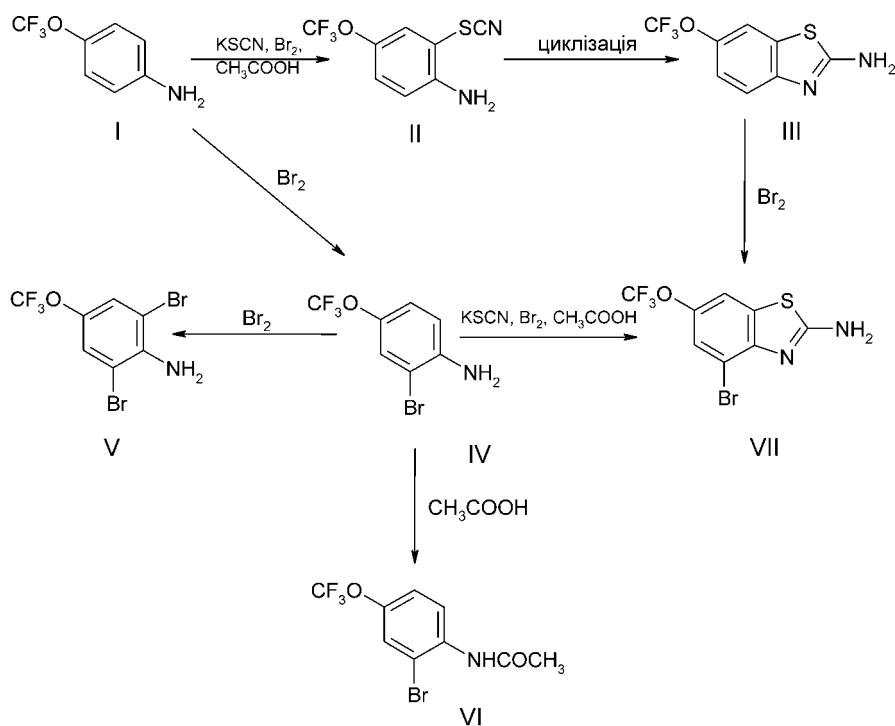


Схема 2

Для одержання 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу (боризолу) нами був вибраний класичний метод синтезу [5], який полягає у взаємодії 4-трифторометоксіаніліну (I) з дироданом, що генерується при взаємодії бромів з роданидом калію або амонію, в середовищі оцтової кислоти [11, 14, 15].

У процесі реакції роданогрупа направляється в орто-положення до аміногрупи 4-трифторметоксіаніліну. Одержаний орто-роданид (II) не стійкий і легко ізомеризується до 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу (III).

За правилами GMP (Належної Виробничої Практики) при виробництві лікарського засобу його якість закладається ще на стадії виготовлення субстанції. Визначення повного спектра домішок та регламентування їх кількості є предметом документа Drug Master File (DMF), який характеризує якість субстанції і також одночасно є складовою частиною реєстраційного досяє на субстанцію. Для розробки документа DMF ще на стадіях синтезу 2-аміно-6-трифторметоксибензотіазолу слід було дослідити можливі причини утворення домішок.

Причинами виникнення домішок в субстанції боризол можуть бути як домішки, що утворюються в процесі синтезу в результаті можливого супутнього бромовання вихідного аніліну та продукту реакції, так і домішки, присутні у вихідній сировині.

Нами було виділено ряд домішок та проміжних продуктів при отриманні препарату "Боризол", які було ідентифіковано за допомогою ЯМР та мас-спектрів і їх будову підтверджено зустрічним синтезом. Можливий перебіг реакції та утворення таких домішок представлені на схемі 2.

Реакцію здійснювали шляхом поступового додавання розчину бромів в оцтовій кислоті до розчину 4-трифторометоксіаніліну (I) та роданиду калію в оцтовій кислоті при перемішуванні при кімнатній температурі або слабкому охолодженні. Після закінчення додавання розчину бромів реакційну суміш витримували при перемішуванні протягом 18-20 год для завершення циклізації (II) в (III). Контроль за перебігом процесу проводили методом ТШХ, відслідковуючи зникнення аніліну (I) в реакційній суміші. Далі суміш виливали на льодяну воду і залишали на 12 год. При стоянці випадала незначна кількість (~2 %) осаду жовто-оранжевого кольору, що є сумішшю поліроданидів невідстановленої будови. Осад поліроданидів відфільтровували, отриманий розчин обробляли активованим вугіллям і освітлений розчин випарювали у вакуумі. При цьому процесі фіксували утворення довгих тонких білих кристалів на стінках холодильника та в колбі з конденсатом. Після їх видалення та кристалізації з водного спирту отримали продукт з Т.пл. 71-72°C. Дані кількісного аналізу, УФ- та ЯМР-спектри (^1H та ^{19}F) дозволили встановити, що виділеною домішкою є 2,6-дибromo-4-трифторометоксіанілін (V).

Конденсат після виділення (V) нейтралізували бікарбонатом натрію до рН 7-8, а потім екстрагували хлористим метиленом. Отриманий рідкий залишок після відгонки екстрагенту аналізували за допомогою ТШХ. Для контролю використали анілін (I) та домішку відомої будови 2,6-дибromo-4-трифторометоксіанілін (V). Було знайдено, що сконцентрований екстракт хлористого метилена поряд з 2,6-дибromo-4-трифторометоксіаніліном ($R_f = 0,9$) містить амін з $R_f = 0,68$ (позитивна

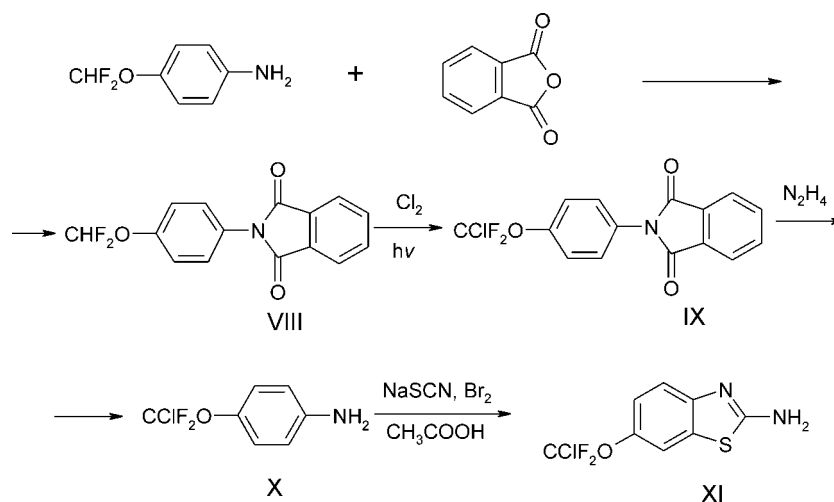


Схема 3

реакція з реактивом Ерліха) та продукт з $R_f = 0,33$. Усі три сполуки були виділені за допомогою препаративної рідинної хроматографії на силікагелі з використанням як елюенту хлористого метилена.

Продукт, що дає позитивну реакцію з реактивом Ерліха, є рідиною з Т.кип. 209°C , $n_D^{20} 1,4996$, $d 1,69$ г/мл і відповідає структурі 2-бромо-4-трифторометоксіаніліну (IV).

Зустрічний синтез (IV) та (V), здійснений за відомими методами [16], підтвердив висновки фізико-хімічного аналізу. Спектральні характеристики, R_f та Т.кип. виділених та синтезованих продуктів виявились ідентичними.

Домішка з R_f близько 0,33 є кристалічним білим осадом з Т.пл. $123-124,6^\circ\text{C}$. Спектри ЯМР (^1H та ^{19}F), хроматографічні та мас-спектральні дослідження дозволили встановити її будову. Відсутність за даними хімічного аналізу сірки, наявність за даними ЯМР-спектрів метильної та трифторометоксильної груп дозволяють однозначно визначити її структуру як продукт ацилювання 2-бромо-4-трифторометоксіаніліну (IV) оцтовою кислотою — N-ацетил-2-бромо-4-трифторометоксіанілін (VI).

При дослідженні субстанції препарату “Боризол” за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) було виявлено ще дві домішки, які мали час затримки, близький до основного продукту. Одна з цих домішок виявилась 2-аміно-4-бромо-6-трифторометоксібензотіазолом (VII), який утворюється при циклізації аміну (IV). Цей продукт був синтезований нами зустрічним синтезом за методикою, аналогічною до синтезу боризолу. ПМР-спектр іншого побічного продукту при його виділенні за допомогою ВЕРХ майже не відрізнявся від спектра самого боризолу.

У субстанції боризолу домішками могли бути продукти, початково внесені з вихідною сировиною, тобто з 4-трифторометоксіаніліном.

При дослідженні чистоти таблеток препарату “Рілутек” методом ВЕРХ на хроматограмах був відмічений пік тієї ж самої домішки, який знаходився поруч з інтенсивним піком основної речовини.

Домішку в отриманій субстанції, яка складала 0,4%, виділили шляхом препаративної рідинної хроматографії з маточника, одержаного після кристалізації основного продукту. За даними ЯМР ^{19}F домішка має сигнал з хімічним зсувом біля -30 м.д., що відповідає дифторохлорометильній групі, а також дає позитивну пробу Бейльштейна на хлор. Таким чином, виділена речовина виявилась 2-аміно-6-дифторохлорометоксібензотіазолом (X) — аналогом боризолу, що замість трифторометоксильної групи містить дифторохлорометоксильну.

Цей продукт був нами одержаний зустрічним синтезом. Взаємодією 4-дифторометоксіаніліну з фталевим ангідридом отримано 4-дифторометоксіфенілфталімід (VIII). В умовах радикального хлорування останнього отримано фталімід (IX), наступним гідразінолізом якого одержано 4-хлородифторометоксіанілін (X). Виходячи з аніліну (X), методикою, що застосовується при синтезі боризолу, ми отримали 2-аміно-6-дифторохлорометоксібензотіазол (XI) (схема 3).

За спектральними та хроматографічними даними отримана сполука не відрізнялася від хлоромісної домішки, виявленої у препаратах “Рілутек” та “Боризол”.

Експериментальна частина

Спектри ПМР та ЯМР ^{19}F записані на приладі “Bruker AM-300” з робочою частотою 300 МГц для ПМР-спектрів та 282,8 МГц для спектрів ЯМР ^{19}F (розчини в CDCl_3 та DMSO-d_6 , внутрішні стандарти — ТМС та трихлорофторометан). ІЧ-спектри виміряні на спектрометрі PE Paragon 1000 PC (табл. КВr). Мас-спектри — на приладі Variant Mat-112. ВЕРХ — на приладі “Waters” з детектором на діодній матриці, колонка з сорбентом Purospher Star RP 18e в системі ацетонітрил-фосфатний буфер рН 3,5 у градієнтному режимі; препаративна рідинна хроматографія — колонка 70x5 см, силікагель, елюент — хлористий метилен.

Контроль за перебігом реакції та чистотою отриманих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках DC-Alufolien Kieselgel 60 F254 в системі толуол-ацетонітрил (9:1). Візуалізацію продуктів на хроматограмі проводили УФ-254 лампою та обробкою хроматограм реактивом Ерліха для перевірки наявності аміногрупи у присутніх на хроматограмах продуктах.

2-Аміно-6-трифторометоксibenзотіазол (III). До розчину 159,8 г (0,90 Моль) 4-трифторометоксіаніліну (I) та 217 г (2,25 Моль) роданіду калію в 800 мл крижаної оцтової кислоти додають протягом 1 год розчин 51 мл (158 г/0,99 Моль) бром у 250 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 16 год при 25°C, потім виливають у 3 л води охолодженої до 0°C, розчин залишають на 24 год і фільтрують. Фільтрат обробляють активованим вугіллям при 80°C і випарюють у вакуумі до 0,5 об'єму. До охолодженого до 10-15°C кубового залишку додають 1,1 л 25%-ного водного аміаку і через 12 год відфільтровують осад, маса якого після висушування складає 195 г (92,9%) субстанції боризолу з чистотою 94,35% (ВЕРХ). Після кристалізації з водного етанолу одержують 175 г (83,3%) продукту з чистотою 99,57%. Т.пл. — 117-119°C (літ. [5]), Т.пл. — 117-119°C. R_f — 0,11. Час утримування (ВЕРХ) — 6,73 хв. Спектр ЯМР, ^1H , δ , м.ч.: 5,48 (2H, шир.с, NH_2), 7,16 (1H, дд, H^5), 7,45 (1H, д, H^7), 7,50 (1H, д, H^4), CDCl_3 , 300 МГц; ЯМР, ^{19}F , δ , м.ч.: -58,1 (3F, с, OCF_3), CDCl_3 , 188 МГц. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3371, 3281 (NH_2), 3105 (C- $\text{H}_{\text{аром.}}$), 1645, 1545, 1468 (C= $\text{C}_{\text{аром.}}$), 1316 (C-F, OCF_3), 1271 (C-N, NH_2), 1212 (C-F, OCF_3), 1174 (C-O-C), 1143 (C-F, OCF_3), 870 (C- $\text{H}_{\text{аром.}}$), 816 (C- $\text{H}_{\text{аром.}}$). УФ-спектр, λ , нм, ϵ : (етанол) 223 (36700), 264 (13300), 300 (2700); (етанол, 5×10^{-3} HCl) 220 (29800), 259 (11300), 287 (4200). Мас-спектр, m/z , інтенсивність: 235 (100) [MH^+], 236 (12) [MH^+] (^{13}C), 237 (5) [MH^+H^+] (^{34}S). Знайдено, %: C — 41,05; H — 2,15; N — 11,98; S — 13,68. $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$. Обчислено, %: C — 41,03; H — 2,15; N — 11,96; S — 13,69.

2-Бromo-4-(трифторометоксі)анілін (IV) та 2,6-дibromo-4-(трифторометоксі)анілін (V). До розчину 17,7 г (0,1 Моль) 4-трифторометоксіаніліну в 100 мл крижаної оцтової кислоти при перемішуванні прикапують протягом 30 хв при кімнатній температурі розчин 10,24 мл (31,96 г; 0,2 Моль) бром у 50 мл крижаної оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі на протязі 3 годин і виливають у 1000 мл води. Осад сполуки V, що утворюється, відфільтровують, промивають невеликим об'ємом 20%-ної оцтової кислоти і кристалізують з водного етанолу. Отримують 4,8 г продукту (14%). Т.пл. — 70-71°C. R_f — 0,68. Час утримування (ВЕРХ) — 18,30 хв. Спектр ЯМР, ^1H , δ , м.ч., 4,58 (2H, шир.с, NH_2), 7,31 (2H, с, $\text{H}_{\text{аром.}}$) CDCl_3 . Спектр ЯМР, ^{19}F , δ , м.ч.: -59,2 (3F, с, OCF_3), CDCl_3 , 282 МГц. УФ-спектр (етанол), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 240, 301.

Фільтрат доводять до рН 9 розчином їдкою натру і екстрагують хлористим метиленом (3 x 150 мл). Екстракт висушують сульфатом магнію і упарюють на роторному випарнику при температурі бані 30°C і вакуумі 300 мбар. Отримують 10,8 г (44%) 2-бром-4-(трифторометоксі)аніліну (IV). Т.кип. — 209°C, 60-62°C/0,3 mm Hg, n_D^{20} 1,4996, d 1,69 г/мл. R_f 0,9. Час утримування (ВЕРХ) — 15,82 хв. Спектр ЯМР, ^1H , δ , м.ч.: 4,10 (2H, с, NH_2), 6,72 (1H, д, H^6), 7,00 (1H, дд, H^5), 7,31 (1H, д, H^3) CDCl_3 , Спектр ЯМР, ^{19}F , δ , м.ч.: -57,7 (3F, с, OCF_3) CDCl_3 , 282 МГц. УФ-спектр (етанол), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: <234, 309, 341. Знайдено, %: C — 25,07; H — 1,19; Br — 47,76. Обчислено, %: C — 28,01, 27,96; H — 1,90, 2,10; Br — 44,10, 43,81.

N-Ацетил-2-бром-4-трифторметоксіанілін (VI). Т.пл. — 123-124,6°C. R_f = 0,33. Спектр ЯМР, ^1H , δ , м.ч.: 2,24 (3H, с, CH_3), 7,19 (1H, д, H^5), 7,42 (1H, д, H^7), 7,56 (1H, шир.с, NH), 8,39 (1H, д, H^6). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.ч.: -58,8 (3F, с, OCF_3). Мас-спектр, m/z , інтенсивність: 298 (4,5), 296 (4,9), 257 (2,6), 256 (27,0), 255 (5,7), 254 (34,8), 218 (17,8), 187 (25,0), 185 (24,2), 133 (3,0), 106 (3,6), 79 (5,3), 69 (22,2), 63 (4,2), 62 (2,6), 52 (8,6), 51 (5,3), 44 (3,2), 43 (100), 32 (4,7). УФ-спектр, λ , нм, ϵ (етанол): 209 (27900), 240 (9100), 276 (1300); (етанол, 5×10^{-3} HCl): 209 (26500), 240 (8700), 276 (1100). Знайдено, %: N — 4,69, S — 0. Обчислено, %: N — 4,64, S — 0.

2-Аміно-4-бromo-6-трифторометоксibenзотіазол (VII).

A) До розчину 7,0 г (0,03 Моль) 2-аміно-6-трифторометоксibenзотіазолу в 60 мл оцтової кислоти при перемішуванні та нагріванні до 50°C додають протягом 25 хв розчин 5,0 г (1,61 мл; 0,031 моль) бром у 10 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують при даній температурі протягом 15 год, охолоджують, відфільтровують. Осад на фільтрі промивають невеликою кількістю оцтової кислоти і сушать. Отримують 10,3 г сирого продукту. При перекристалізації з етанолу одержують 9,2 г 2-аміно-4-бromo-6-трифторометоксibenзотіазолу гідроброміду. Т.пл. — 300°C (з розкл).

Розчиняють 5 г 2-аміно-4-бromo-6-трифторометоксibenзотіазолу гідроброміду при нагріванні в 500 мл 50% етанолу, рН утвореного розчину доводять до лужного (рН \approx 9,5) за допомогою 25% водного аміаку. Спирт відганяють, осад 2-аміно-4-бromo-6-трифторометоксibenзотіазолу перекристалізують з 96% спирту з активованим вугіллям. Отримали 3,3 г (78,6%) продукту. Т.пл. — 210-212°C. R_f 0,23. Час утримування (ВЕРХ) — 13,20 хв. Спектр ЯМР, ^1H , δ , м.ч.: 7,50 (1H, д, H^7), 7,85 (1H, д, H^5), 8,04 (2H, с, NH_2), $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. Спектр ЯМР, ^{19}F , δ , м.ч.: -57,9 (3F, с, OCF_3), ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3430, 3276, 3145, 1636, 1533, 1444, 1321, 1301, 1274, 1204, 1149, 871, 802. УФ-спектр, λ , нм, ϵ (етанол): 230 (40100), 270 (13300), 304 (3100); (етанол, 5×10^{-3} HCl): 231 (39900), 270

(13300), 303 (3000). Знайдено, %: С — 30,53; Н — 1,16; Вг — 25,61; N — 8,88; S — 10,20. $C_8H_4BrN_2OS$. Обчислено, %: С — 30,69; Н — 1,29; Вг — 25,52; N — 8,95; S — 10,24.

Б) До розчину 1,005 г (0,00505 Моль) 2-бromo-4-трифторометоксіаніліну та 1,102 г (0,0114 Моль) сухого тіоціанату калію в 6 мл крижаної оцтової кислоти додають протягом 7 хв розчин 0,26 мл (0,808 г/0,00505 Моль) бром у 2 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 4 год і залишають на ніч.

Реакційну суміш додають при перемішуванні до 50 мл води і перемішують на протязі 1,5 год, після чого нагрівають до кипіння і відфільтровують нерозчинний осад. При охолодженні фільтрату висаджуються дрібні білі кристали 2-аміно-4-бromo-6-трифторометоксібензотіазолу гідроброміду (0,112 г). Нерозчинний залишок екстрагують 50 мл гарячого етанолу; до екстракту додають 100 мл гарячої води; після охолодження одержують додатково 0,178 г продукту. Сумарний вихід 2-аміно-4-бromo-6-трифторометоксібензотіазолу гідроброміду становить 0,29 г (14,6%).

0,29 г 2-Аміно-4-бromo-6-трифторометоксібензотіазолу гідроброміду розчиняють у 5 мл етанолу, додають 1 мл 25% водного аміаку і випарюють досуха. Нерозчинний залишок відмивають водою та висушують. Отримують 0,18 г продукту з Т. пл. 210-212°C, який не дає депресії при проведенні змішаної проби.

2-Аміно-6-дифторохлорометоксібензотіазол (XI).

Маточний розчин від кристалізації боризолу випаровують насухо і залишок хроматографують; крім боризолу отримують його бромпохідну (VI), а також продукт, що за даними мас-спектра та спектра ЯМР ^{19}F є 2-аміно-6-дифторохлорометоксібензотіазолом.

Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.ч.: -26,9 (2F, с, OCF_2Cl), $CDCl_3$. Мас-спектр, m/z, інтенсивність: 251 (100) $[MH^+]$ (^{35}Cl), 252 (11) $[MH^+]$ (^{35}Cl , ^{13}C), 253 (36) $[MH^+]$ (^{37}Cl), 254 (6) $[MH^+]$ (^{37}Cl , ^{13}C). Час утримування (ВЕРХ) — 8,40 хв.

Синтез 2-аміно-6-дифторохлорометоксібензотіазолу (XI).

N-(4-Дифторометоксіфеніл)фталімід (VIII). Суміш 15,9 г (0,1 Моль) 4-дифторометоксіаніліну, 130 мл крижаної оцтової кислоти та 32,3 г (0,225 Моль) фталевого ангідриду перемішують при нагріванні до повного розчинення, після чого кип'ятять протягом 1 год зі зворотним холодильником. Гарячу реакційну суміш виливають у 1,5 л гарячої води і залишають на 12 год.

Осад, що випав, відфільтровують, промивають на фільтрі 5 %-ним розчином КОН, водою до нейтральної реакції та висушують при 120°C. Вихід — 25 г (85,6%). Т. пл. — 175-176°C.

N-(4-Дифторохлорометоксіфеніл)фталімід (IX). Суспензію 4,3 г *N*-(4-дифторометоксіфеніл)фталімід у 100 мл безводного тетрахлорметану у квар-

цевій колбі кип'ятять зі зворотним холодильником при освітленні ультрафіолетовою лампою ПРК-7, водночас пропускаючи сухий хлор протягом 15 год.

Реакційну суміш випаровують досуха, сухий залишок розчиняють у суміші хлористого метилену та тетрахлорметану (1:1) і хроматографують на колонці з силікагелем, використовуючи як елюент суміш хлористого метилену та тетрахлорметану (1:1). Виділяють 1,35 г (28%) продукту у вигляді білих кристалів з Т.пл. — 178-180°C.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 7,37 (1H, дд), 7,52 (1H, дд), 7,82 (2H, м), 7,95 (2H, м), $CDCl_3$, 300 МГц; ЯМР, ^{19}F , δ , м.ч.: -26,3 (2F, с, OCF_2Cl), $CDCl_3$, 188 МГц. Знайдено, %: С — 55,81; Н — 2,77; Cl — 11,03. $C_{15}H_8ClF_2NO_3$. Обчислено, %: С — 55,66; Н — 2,49; Cl — 10,95.

4-Дифторохлорометоксіанілін (X). 1,08 г (0,0033 Моль) *N*-(4-дифторохлорометоксіфеніл)фталімід розчиняють при нагріванні до кипіння у 20 мл ізопропанолу. Додають 0,25 г (0,005 Моль) гідрозин-гідрату та кип'ятять на протязі 1,5 год зі зворотним холодильником. Реакційну суміш випаровують досуха. Утворену пасту обробляють гексаном, відфільтровують нерозчинний залишок фталілгідразиду. Відганяють гексан від фільтрату, а залишок переганяють у вакуумі. Отримують 0,47 г (60%) продукту у вигляді світло-жовтої рідини з Т.кип. 52-53°C (0,5 мм рт.ст.). Літ. — 95-97°C (7 мм рт.ст.) [17]. Т.пл. ацетильного похідного — 96-97°C.

2-Аміно-6-дифторохлорометоксібензотіазол (XI). У 3 мл крижаної оцтової кислоти розчиняють 0,39 г (0,002 Моль) 4-дифторохлорометоксіаніліну та 0,4 г (0,005 Моль) тіоціанату натрію. Після розчинення компонентів додають піпеткою протягом 10 хв розчин 0,34 г (0,0021 Моль) бром у 1 мл оцтової кислоти, перемішують протягом 1 год, після чого реакційну суміш виливають у 30 мл води. Додають 0,05 г активованого вугілля та 0,5 мл конц. соляної кислоти і перемішують на протязі 10 хв при нагріванні. Реакційну суміш фільтрують і додають водний амоніак до сильнолужної реакції. Виділяється жовтувате масло, яке поволі кристалізується. Кристалізують з гексану, декантуючи розчин з нерозчинного залишку. Отримують 0,28 г (55%) пластинчастих кристалів з Т.пл. 97-98°C.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 5,78 (2H, с), 7,17 (1H, дм), 7,47 (3H, м), $CDCl_3$. Спектр ЯМР, ^{19}F , δ , м.ч.: -26,9 (2F, с, OCF_2Cl), $CDCl_3$. Знайдено, %: С — 38,14; Н — 2,04; Cl — 13,97. $C_8H_5ClF_2N_2OS$. Обчислено, %: С — 38,34; Н — 2,01; Cl — 14,14.

Висновки

Синтезовано препарат "Боризол", виявлені та досліджені всі домішки, що утворюються при його отриманні. Проведена робота дозволить забезпечити надійний контроль якості препарату "Боризол" у його готовій лікарській формі.

Література

1. *Компедиум 2005 — лекарственные средства / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2005. — С. Л-1004-Л-1005.*
2. *Jimonet P., Audiau E., Barreau M. et al. // J. Med. Chem. — 1999. — Vol. 42, №15. — P. 2828-2843.*
3. *Кадиева М.Г., Оганесян Э.Г., Муцьева С.Х. // Хим.-фарм. журн. — 2005. — Т. 39, №11. — С. 3-11.*
4. *Кочинова О.Ф., Зубкова И.В., Черных В.П., Коваленко С.Н. Синтез, реакционная способность и биологическая активность производных 2-аминобензотиазола. — Х.: Изд-во НФАУ, 2000. — 160 с.*
5. *Ягупольский Л.М., Гандельсман Л.З. // ЖОХ. — 1963. — Т. 33, №9. — С. 2301-2307.*
6. *Leroux F., Jeschke P., Schlosser M. // Chem. Rev. — 2005. — Vol. 105, №3. — P. 827-856.*
7. *Пат. США 4370338 (1982) // Pharmindustrie (Fr).*
8. *Пат. США 5674885 (1997) // Rhone-Poulenc Rorer (Fr).*
9. *Макій Є.А., Мамчур В.Й., Родинський О.Г. та ін. // Одеський мед. журн. — 2005. — №2 (88). — С. 30-33.*
10. *Butler A.R., Hussin I. // J. Chem. Res. — 1980. — №32. — P. 4954-4975.*
11. *Kaufmann H.P. // Archiv. Pharm. — 1928. — Vol. 266. — P. 197-218.*
12. *Лебеденко Н.Ю. // Матер. юбилейной науч. конф. — М., 1978. — С. 251-253. Деп. ВИНТИ 31.05.78, №1805-78.*
13. *Пат. України 75465 (2006), А 61 К 31/426. // Б.В. — 2006. — №4.*
14. *Мельников Н.Н., Сухарева Н.Д. Реакции роданирования органических соединений. Реакции и методы исследования органических соединений. Кн. 8. — М.: ГНТИ хим. лит-ры, 1959. — С. 9-446.*
15. *Вуд Дж. Л. Реакции замещения и присоединения родана. Органические реакции. Сб. 3. — М.: Изд-во иностр. лит., 1951. — С. 230-254.*
16. *Пат. США 6875760 (2005) / Jesper Lau, Peter Madsen, Christian Sams та ін.*
17. *Кислый В.П., Толкачёва Л.Н., Семёнов В.В. // ЖОрХ. — 2002. — Т. 38, №2. — С. 290-293.*

Надійшла до редакції 23.02.2007 р.