

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-ГИДРОКСИТРИАЗОЛАМА

А.Э. Паромов, С.В. Сысолятин, И.А. Щурова, С.Е. Грибкова

Предлагается трехстадийный способ получения 4-гидрокситриазолама – продукта метаболизма триазолама, включающий окисление триазолама м-хлорпербензойной кислотой, ацилирование образующегося оксида с последующим гидролизом в щелочной среде и суммарным выходом 50 %.

Ключевые слова: триазолам, 4-гидрокситриазолам, бензодиазепины, метаболизм, м-тахлорпербензойная кислота.

Как известно, бензодиазепины – класс психоактивных веществ со снотворным, седативным, анксиолитическим (уменьшение тревожности), миорелаксирующим и противосудорожным эффектами. Действие бензодиазепинов связано с воздействием на рецепторы ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты). [1] Большинство их являются транквилизаторами, некоторые используются как снотворные средства. Одним из представителей класса бензодиазепинов является триазолам (8-хлор-6-(2-хлорфенил)-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодиазепин) (1). По строению триазолам близок к алпразоламу, однако обладает выраженным снотворным эффектом и в этом отношении близок к нитразепаму, в то время как алпразолам по спектру действия более близок к транквилизаторам. Дневная сонливость и другие побочные явления ме-

нее выражены, чем при приёме нитразепама

Триазолам достаточно быстро метаболизируется печенью и выводится из организма человека (время полувыведения $T_{1/2}$ составляет около 2–3 часов). Основным метаболитом является α -гидрокситриазолам (8-хлор-6-(2-хлорфенил)-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодиазепин-1-метанол) (2) (70 % в моче в виде глюкуронида, $T_{1/2} = 3,9$ ч, $T_{max} = 1,3$ ч), также образуется незначительное количество 4-гидрокситриазолама (8-хлор-6-(2-хлорфенил)-1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]бензодиазепин-4-ол) (3) (10,3 % в моче в виде глюкуронида, $T_{1/2} = 3,8$ ч., $T_{max} = 2,5$ ч) [2]. Действует триазолам менее продолжительно, чем нитразепам.

На рисунке 1 представлена упрощенная схема метаболизма триазолама.

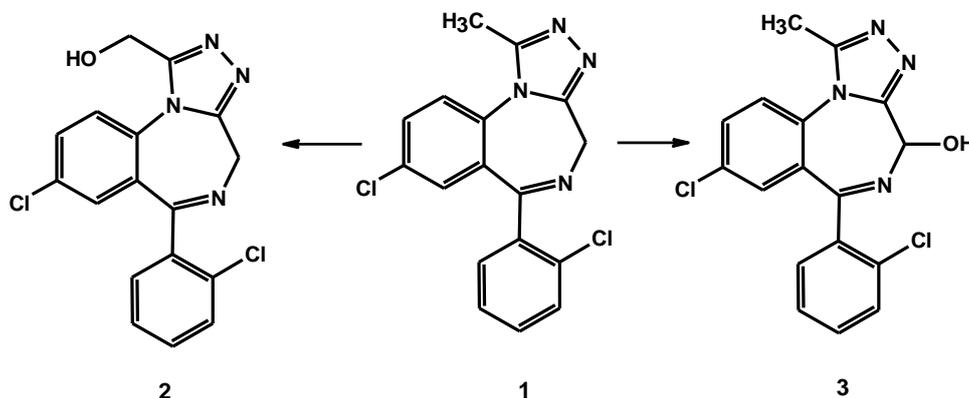
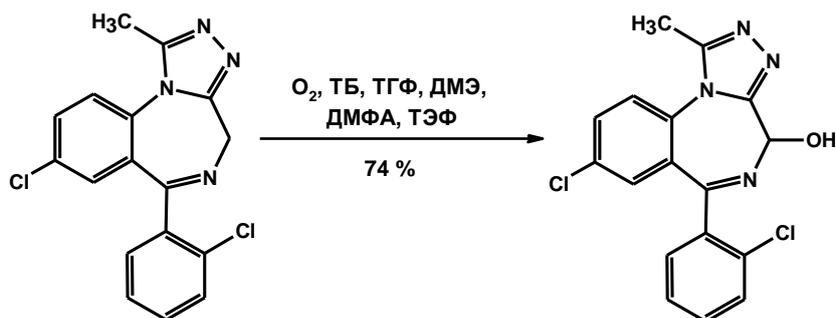


Рисунок 1 – Превращение триазолама в организме

Данная работа посвящена химическому способу получения 4-гидрокситриазолама.

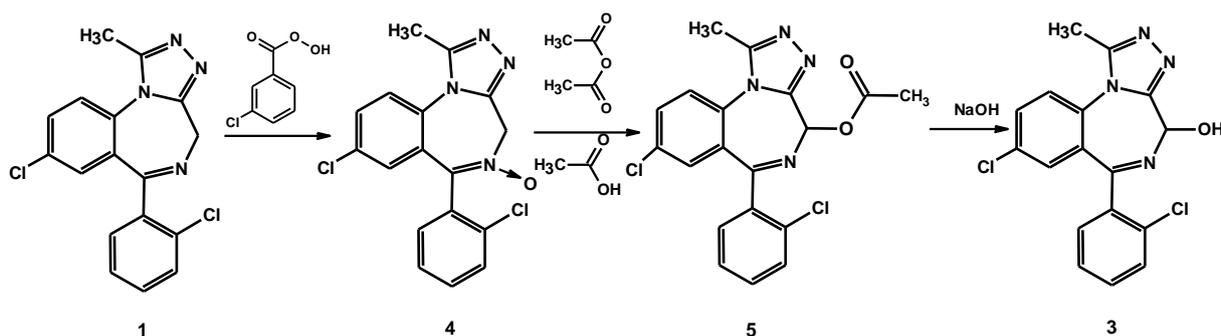
В литературе имеется мало сведений относительно синтеза 4-гидрокситриазолама. Так, искомое соединение может быть получено при окислении триазолама молекулярным кислоро-

дом (O_2) в смеси третбутанола (ТБ), тетрагидрофурана (ТГФ), диметоксизтана (ДМЭ) и диметилформамида (ДМФА) в присутствии триэтилфосфита (ТЭФ). Реакцию проводят в атмосфере азота при пониженной температуре (выход 74 %) [3].



Однако, этот метод трудоемок. Нами предложена иная схема синтеза 4-гидрокситриазолама. Несмотря на наличие трех стадий,

этот способ характеризуется простотой и протекает с приемлемыми выходами:



На первом этапе происходит окисление триазолама метаклорпербензойной кислотой. Нами показано, что выход целевого оксида (4) в большой степени зависит от используемого растворителя.

Так, окисление в этаноле при комнатной температуре по аналогии с окислением алпразолама, как описано в литературе [4] приводит к образованию желаемого 8-хлор-6-(2-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин-5-оксида (4) в минорных количествах.

Установлено, что окисление триазолама в хлористом метиле даёт целевой 8-хлор-6-(2-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин-5-оксид (4) в качестве основного продукта. При этом оптимальным временем синтеза является 4,5 часа, а оптимальной температурой 25 °С (выход 53 %).

Экстракцию продукта лучше всего проводить из упаренной досуха реакционной массы 4М соляной кислотой. Кислота низкой концентрации плохо удерживает данный оксид. Полученный кислый экстракт далее нейтрализовали и экстрагировали продукт хлористым метиленом.

Следующая стадия заключается в получении 4-ацетокси-8-хлор-1-метил-6-фенил-5-триазоло[4,3-а][1,4]бензодиазепина (5). Для этого провели оптимизацию процесса взаи-

модействия 8-хлор-6-(2-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин-5-оксида с уксусным ангидридом. Было исследовано влияние температуры и продолжительности процесса на выход целевого соединения. Установлено, что оптимальной температурой синтеза является 110 °С, а оптимальным временем синтеза 3,5 часа (выход 98 %). Процесс контролировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

На рисунке 2 приведена хроматограмма реакционной смеси ацилирования.

Завершающей стадией синтеза является гидролиз 4-ацетокси-8-хлор-1-метил-6-фенил-5-триазоло[4,3-а][1,4]бензодиазепина (5) до 4-гидрокситриазолама. Нами показано, что гидролиз в кислой среде сопровождается разложением исходного ацетоксипроизводного. Поэтому ацильное производное обрабатывали раствором гидроксида натрия (NaOH) в водном этаноле при пониженной температуре (0–5 °С). Определено, что процесс завершается за 30 минут. Перед началом процесса массу необходимо обработать карбонатом калия для удаления остатков уксусного ангидрида (выход 92 %). Указанный способ позволяет получать 4-гидрокситриазолам с содержанием основного вещества выше 98 %.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-ГИДРОКСИТРИАЗОЛАМА

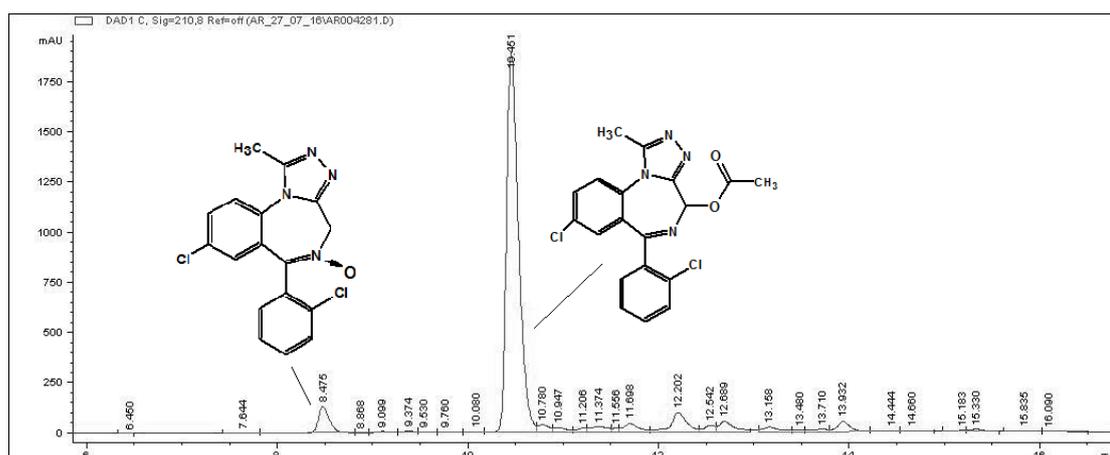


Рисунок 2 – Ацилирование 8-хлор-6-(2-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин-5-оксида

Таким образом, разработан способ получения 4-гидрокситриазолама на основе триазолама с суммарным выходом 50 %, позволяющий получать продукт высокого качества.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Триазолам получали по методике [5].

Получение 8-хлор-6-(2-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин-5-оксида

В круглодонную колбу вносят триазолам (6 г, 0,017 моль), сухой хлористый метилен (400 мл) и метахлорпербензойную кислоту (19,5 г 0,113 моль). Смесь активно перемешивают на протяжении 4,5 часов. По истечении времени реакционную массу упаривают на роторном испарителе при температуре бани 35 °С. Остаток взмучивают при активном перемешивании в 4 М растворе соляной кислоты (120 мл) на протяжении 1,5 часов. Суспензию фильтруют. Оставшийся осадок заливают 28 мл хлористого метилена и дважды взмучивают в 4 М соляной кислоте (80 мл) на протяжении 40 минут. Каждый раз кислотный экстракт декантируют. Кислотные экстракты объединяют, переносят в делительную воронку на 1 л, промывают хлористым метиленом (4×25 мл) и нейтрализуют водным гидроксидом аммония (25 %) до рН 7,5–8. Поскольку процесс нейтрализации экзотермический, необходимо периодически охлаждать смесь в делительной воронке струёй воды во избежание сильного вспенивания. По окончании нейтрализации в смесь добавляют 15 г хлорида натрия и взмучивают до полного растворения, после чего проводят экстракцию массы хлористым метиленом (5×30 мл). Органические экстракты объединяют, промывают водой (2×40 мл), насыщенным раствором

хлорида натрия (60 мл) и сушат над сульфатом натрия (18 г) 24 часа. Сушитель фильтруют. Маточник упаривают на роторном испарителе досуха при 40 °С. Полученный осадок взмучивают в небольшом количестве смеси диэтилового эфира с хлористым метиленом 10 : 1 (15 мл), фильтруют, промывают охлаждённым диэтиловым эфиром (3×8 мл, 0 °С) и сушат при 60 °С на протяжении 4 часов. Получают 8-хлор-6-(2-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин-5-оксид в виде кристаллического осадка белого цвета с выходом 53 % (4,62 г; по данным ВЭЖХ осадок содержит 70 % целевого соединения). Соединение используют без очистки на следующей стадии.

¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): 7,96–6,86 (м, 7H, ArH), 5,61–5,14 (м, 2H), 2,64–2,58 (д, 3H) ppm.

Предположительно, данный оксид образует смесь конформеров, что можно наблюдать по набору сигналов ЯМР спектра и данным высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Получение 4-ацетокси-8-хлор-1-метил-6-(2-хлорфенил)-триазоло[4,3-а][1,4]бензодиазепина

В трёхгорлую колбу на 250 мл, снабжённую магнитной мешалкой, хлоркальциевой трубкой и термометром, загружают 8-хлор-6-(2-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]дiazепин-5-оксид (2,9 г, 0,006 моль, содержание основного вещества 70 %) и уксусный ангидрид (69 мл). Смесь нагревают до 110 °С и перемешивают при этой температуре 3,5 часа. По истечении времени массу упаривают на роторном испарителе при давлении в 2 мм. рт. ст. и температуре порядка 110–120 °С до полной отгонки остатков уксусного ангидрида и полной кристаллизации об-

разующейся смолы. Остаток взмучивают в смеси диэтилового эфира с толуолом и хлористым метиленом 4 : 3 : 0,5 соответственно (10 мл) на протяжении 20 минут и оставляют кристаллизоваться при 0–5 °С на 24 часа. По истечении времени суспензию фильтруют. Остаток на фильтре промывают ледяной смесью диэтилового эфира с толуолом 4 : 3 (4×5 мл; -5 °С). Продукт сушат при 60 °С на протяжении 8 часов. Получают 4-ацетокси-8-хлор-1-метил-6-(2-хлорфенил)-триазоло[4,3-а][1,4]бензодиазепин с выходом порядка 98 % (2,22 г).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): 7.71–7.65 (м, 2H, ArH), 7.57–7.55 (д, 1H, ArH), 7.47–7.41 (м, 2H, ArH), 7.38–7.32 (м, 1H, ArH), 7.25–7.24 (д, 1H, ArH), 6.74 (с, 1H), 2.70 (с, 3H), 2.39 (с, 3H) ppm.

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃): 170.1, 163.7, 153.0, 151.0, 136.8, 134.5, 132.5, 132.4, 131.9, 131.5, 131.2, 130.4, 130.2, 129.6, 127.4, 125.1, 79.2, 21.1, 11.9 ppm.

Получение 4-гидрокситриазолама (8-хлор-6-(2-хлорфенил)-1-метил-4H-[1,2,4] триазоло[4,3-а][1,4]бензодиазепин-4-ола)

В трёхгорлую колбу на 250 мл, снабжённую термометром и верхнеприводной мешалкой, вносят 4-ацетокси-8-хлор-1-метил-6-(2-хлорфенил)-триазоло[4,3-а][1,4]бензодиазепин (1,6 г, 0,004 моль), этиловый спирт (19,7 мл) и дистиллированную воду (7,1 мл). Массу охлаждают до 5 °С и при активном перемешивании вносят карбонат калия (0,73 г), после чего смесь перемешивают при 5 °С 20 минут. По истечении времени в смесь дозируют раствор гидроксида натрия (0,27 г, 0,007 моль) в дистиллированной воде (7,1 мл) на протяжении 30 минут; во время дозирования поддерживают температуру в интервале 0–5 °С. Затем смесь перемешивают 2 часа при 5 °С (необходимо обеспечить активное перемешивание реакционной массы во избежание неполного прохождения реакции). По истечении времени в массу дозируют смесь ледяной уксусной кислоты с дистиллированной водой 1 : 1 по объёму до достижения pH порядка 6,5–7. Затем в реакционную массу дозируют 55 мл дистиллированной воды на протяжении 15 минут, перемешивают при 0 °С 1 час и выдерживают при 0 °С 24 часа. Суспензию фильтруют через бумажный фильтр на воронке Бюхнера и промывают дистиллированной водой (3×15 мл). Получают 4-гидрокситриазолама в виде кристаллического осадка белого цвета с выходом 92 % (1,32 г).

Для повышения чистоты суспензию сырого 4-гидрокситриазолама перемешивают в смеси хлористого метилена с дистиллиро-

ванной водой при комнатной температуре. Фильтруют и промывают на фильтре водой и хлористым метиленом. Остаток сушат при 70 °С и давлении в 2 мм. рт. ст. до постоянной массы (порядка 24 часов). В результате получают 4-гидрокситриазолама с чистотой выше 98,3 % (T_{пл} = 273,4–276,3 °С).

¹HNMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): 7.91–7.82 (м, 2H, ArH), 7.70–7.65 (м, 1H, ArH), 7.55–7.50 (м, 2H, ArH), 7.48–7.45 (м, 1H, ArH), 7.20 (с, широк., 1H, OH) 7.16–7.15 (д, 1H, ArH), 5.66 (с, 1H), 2.52 (с, 3H) ppm.

¹³CNMR (100 MHz, (CD₃)₂SO): 161.0, 156.7, 150.8, 138.0, 132.4, 132.3, 132.0, 131.7, 131.6, 131.5, 130.2, 128.6, 128.0, 126.4, 79.7, 11.7 ppm.

ИК: 3204, 3187, 3106, 2881, 2698, 1611, 1568, 1530, 1488, 1439, 1424, 1351, 1326, 1311, 1282, 1251, 1227, 1176, 1152, 1098, 1050, 1038, 999, 949, 930, 885, 870, 849, 825, 767, 754, 734, 719, 703, 644, 619, 580 см⁻¹.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McKernan, R. M. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor alpha1 subtype / R. M. McKernan, T. W. Rosahl, D. S. Reynolds DS et al. // Nature Neuroscience. – 2000. – № 3 (6). – P. 587–92.
2. Fraser, A. D. Urinary Screening for Alprazolam, Triazolam and their Metabolites with the EMIT d.a.u. Benzodiazepine Metabolite Assay / A. D. Fraser // Journal of Analytical Toxicology. – 1987. – Vol. 11. – P. 263–266.
3. Gall, M. Collins Pharmacology of Some Metabolites of Triazolam, Alprazolam, and Diazepam Prepared by a Simple, One-Step Oxidation of Benzodiazepines / M. Gall, B. V. Kamdar, R. J. Collins // Journal of Medicinal Chemistry. – 1978. – Vol. 21, № 12. – P. 1290–4.
4. Патент – Германия. – DE 2221790 A1. – Boling Hester Jun Jackson. Neue 6-Phenyl-s-triazolobenzodiazepinderivate und Verfahren zur Herstellung derselben. – 1972.
5. Vejdelek, Z. J. Benzocycloheptenes and heterocyclic analogs as potential drugs. XVII. S-Substituted derivatives of 8-chloro-6-(2-chlorophenyl)-1-mercaptomethyl-4H-s-triazolo[4,3-a]-1,4-benzodiazepine; Synthesis and pharmacology / Z. J. Vejdelek, J. Metys, M. Protiva // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1983. – Vol. 48, № 1. – P. 123–136.

Паромов Артём Эдуардович, младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д. 1, e-mail: paromovartem@mail.ru.

Сысолятин Сергей Викторович, ди-

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-ГИДРОКСИТРИАЗОЛАМА

ректор, доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д. 1, e-mail: dir@ipcet.ru.

Щурова Ирина Анатольевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибир-

ского отделения Российской академии наук, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д. 1, e-mail: shchurova_irina@mail.ru.

Грибкова Светлана Евгеньевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д. 1.