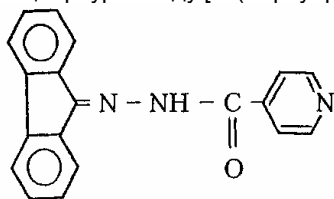


Винахід належить до галузі хеміко-фармацевтичного виробництва і стосується промислового одержання субстанції флуренізиду [N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідразиду] формули I.



(I)

Відомий спосіб 1 промислового одержання 1-ізонікотиніл-2-(9-флуореніліден)-гідразину формули I (патент Великобританії №722679; опубл. 26.01.1955 р. [1]).

Спосіб 1 полягає у нагріванні 7 масових часток гідразиду ізонікотинової кислоти (ГІНК) і 9 масових часток флуоренону-9 у 200 об'ємних частках спирту протягом 4 годин. У патенті [1] не зазначено кількісного виходу продукту реакції, а його якість визначає температура плавлення 213-215°C (з 300 об'ємних часток діоксану).

Відомий спосіб 2 одержання N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідразиду (флуренізиду) [Патент на винахід України №96062176 від 03.06.1997].

Спосіб 2 полягає у нагріванні 7 масових часток гідразиду ізонікотинової кислоти (ГІНК) і 9 масових часток флуоренону-9 в присутності каталізатора п-толуолсульфоїкислоти (0,2кг) у суміші бензол-етанол (81,0:16,2 або 5:1) та відборі води. Продукт промивають послідовно толуолом (24,3), водою (70,0), спиртом (65,0), отримують речовину формули I значно кращої якості з температурою плавлення 216-218°C. Вихід продукту становить 74,2% від теоретичного у перерахунку на флуоренон-9. Розчинники підлягають регенерації і використовуються у наступних синтезах.

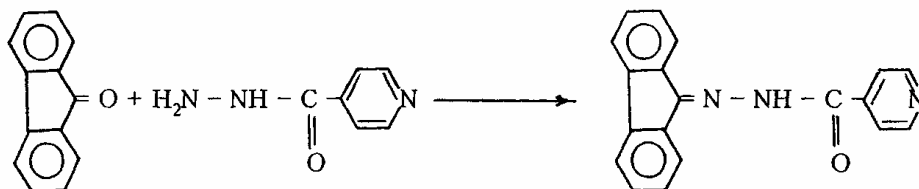
За основу винаходу поставлено задачу вдосконалити відомі способи промислового одержання речовини формули I, при якому поліпшено технологію; скорочено час хімічного процесу; замінено використання великих об'ємів токсичних розчинників на мінімальні об'єми нетоксичних; отримано субстанцію лікарського засобу без летких домішок, шкідливих для здоров'я; забезпечено екологічно чистин промисловий синтез.

Поставлену задачу вирішують таким чином, що у способі одержання N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідразиду, що включає використання еквімолярних кількостей гідразиду ізонікотинової кислоти та флуоренону-9, вихідні речовини нагрівають в етанолі при наявності каталізатора п-толуолсульфоїкислоти і для очищення продукту використовують безпечні у виробництві розчинники: вода-етанол (2:1).

Винахідницький рівень полягає в неочевидності проведення реакції конденсації у середовищі етанолу з застосуванням подвійної кількості каталізатора п-толуолсульфоїкислоти, значному скороченні часу хімічного процесу, в збільшенні виходу якісного цільового продукту й покращанні технологічного процесу в цілому.

Спосіб одержання субстанції флуренізиду полягає у нагріванні еквімолярних кількостей гідразиду ізонікотинової кислоти і флуоренону-9 в етанолі при наявності каталізатора п-толуолсульфоїкислоти.

Реакція проходить за схемою:



ПРИКЛАД 1. Одержання субстанції флуренізиду.

У стальний емальований апарат ємністю 630л, обладнаний пароводяною оболонкою, змішувачем, термометром і зворотним холодильником, завантажують 63кг (349,6моль) флуоренону-9, 3,4кг п-толуолсульфоїкислоти, 52,4дал б/с етилового спирту харчового, 47,9кг (349,6гмоль) гідразиду ізонікотинової кислоти. Нагрівають до кипіння 0,5 год. Суміш кип'ятять 1 годину. Після закінчення реакції відключають пару, включають воду для охолодження реакційної маси і витримують 0,5 год. Охолоджують до температури 50-60°C. Після цього зупиняють змішувач і реакційну масу відцентрифугують.

Сирий продукт вивантажують у збірник зі змішувачем, додають 630л дистильованої води, добре розмішують (20 хв) і відцентрифугують.

Сирий продукт на центрифугу промивають 315л етанолу і відцентрифугують.

Вивантажують продукт на лотки і висушують при температурі 100-110°C.

Відпрацьований спирт після промивання і маточний розчин об'єднують і регенерують для використання у наступних синтезах.

Вихід готового продукту 94кг, що становить 89,8% від теоретичного, рахуючи на флуорсион-9.

Додаток 1.

Таблиця 1

Порівняння режимів проведення відомих і запропонованих способів одержання K-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідразиду (флуренізиду) та характеристика якості продукту реакції

Спосіб одержання	Співвідношення (у масових частках) ГІНК	Розчинники для реакцій (в об'ємних частках, об.ч.)	Каталізатор	Тривалість реакції, год	Розчинник для очистки продукту реакції (в об'ємних частках)	Вихід готового продукту, %	Температура плавлення продукту реакції, °C
------------------	---	--	-------------	-------------------------	---	----------------------------	--

	флуоренон-9					частках, об.ч.)		
відомий спосіб 1	7	9	спирт (200)	-	4	діоксан (300)	-	213-215
відомий спосіб 2	7	9	бензол (81,0) етанол (16,2) (5:1)	п-толуол-сульфо-кислота /O ool {2,O/o)	до закінчення відбору води	толуол (24,3) вода (70,0) спирт (65,0) (1:2,88:2,67)	74,2	216-218
запропонований вдосконалений	7	9	спирт (52,4)	п-толуол-сульфо-кислота (5,6%)	2	вода (63,0) спирт (31,5) (2:1)	89,8	217,5-218

т. пл. 217,5-218°C

Знайдено, %:

C 76,32

H 4,45

N 14,15

C₁₉H₁₃N₃O

M.m. 299,33

Вирахувано, %:

C 76,24

H 4,38

N 14,04

Спектр в УФ області, λ_{\max} (lg ϵ) в етанолі: згин 250 (4,44), 260 (4,49), 345 (4,02).

Порівняння режимів проведення відомих і запропонованого способів одержання N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду (флуореніду), а також характеристика якості продуктів за температурою плавлення подані в таблиці 1 (додаток 1).

З таблиці 1 видно, що у запропонованому способі одержання субстанції флуореніду використано 52,4 об. ч. етанолу, які забезпечують повноту взаємодії реагуючих речовин за 2 години хімічного процесу. Реакція прискорюється за допомогою каталізатора п-толуолсульфокислоти. Якість цільового продукту висока, про що свідчить його температура плавлення.

Використаний об'єм етанолу у запропонованому способі одержання субстанції флуореніду в 3,8 раза менший, порівняно з тим, який описано у відомому способі 1. Крім того, відомий спосіб 1 пропонує для очистки продукту реакції 300 об. ч. діоксану - розчинника, який легко спалахує і утворює з повітрям вибухову суміш. Для крупнотонажного промислового одержання нового лікарського засобу це небажано з огляду на техніку безпеки виробництва.

Діоксан має сильну наркотичну дію; отруйний; при вмісті у повітрі понад 1мг/л є дуже небезпечний; належить до класу небезпеки 2 [Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов. Спрв. изд. /А.Л. Бандман, Г.А. Войтенко, Н.В. Волкова и др.//Под ред. В.А.Филова. и др. - Л.: Химия, 1990. - 732 с. - ISBN 5-7245-0265-8].

Діоксан належить до III групи токсичності органічних розчинників, залишкові кількості якого в субстанції лікарського засобу не повинні перевищувати 0,01% [Гризодуб А.И. О проекте общей фармакопейной статьи "Летучие органические примеси". - Фармаком. - 1996. - №3. - С. 3-11.], таблиця 2.

Таблица 2

Вимоги до граничного вмісту залишкових кількостей органічних розчинників у субстанціях і лікарських засобах, %

Назва розчинника	Вимоги *
Діоксан	0,01
Бензол	0,01
Толуол	0,10
Етанол	1,00

* [Гризодуб А.И. О проекте общей фармакопейной статьи "Летучие органические примеси". - Фармаком. - 1996. - №3. - С. 3-11.].

З таблиці 2 видно, що заміна діоксану на етанол у запропонованому способі у 100 разів безпечніша для здоров'я, забезпечує екологічно чисте виробництво лікарського засобу флуореніду.

Використаний об'єм етанолу у запропонованому способі одержання субстанції флуореніду у 3,2 рази більший порівняно з тим, який описано в способі 2, але повністю відкидає при цьому застосування бензолу - сильно токсичного розчинника [Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов. Спрв. изд. /А.Л. Бандман, Г.А. Войтенко, Н.В. Волкова и др.//Под ред. В.А. Филова и др. - Л.: Химия, 1990. - 732 с. - ISBN 5-7245-0265-8]. Швидкість і повноту хімічної реакції забезпечує подвійна кількість каталізатора п-толуолсульфокислоти (у способі 2 - 2,8%, у запропонованому способі - 5,6%), який легко відмивається потім водою.

Відомий спосіб 2 передбачає для очистки продукту реакції толуол, дистильовану воду і етанол у співвідношенні 1:2,88:2,67. Хоча толуол належить до органічних розчинників класу небезпеки 4 [Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов. Спрв. изд. /А.Л. Бандман, Г.А. Войтенко, Н.В. Волкова и др.//Под ред. В.А. Филова и др. - Л.: Химия, 1990. - 732 с. - ISBN 5-7245-0265-8], його вміст у субстанції лікарського засобу також обов'язково регламентується світовими Фармакопеями, Національною Фармакопеєю України і не повинен перевищувати 0,1% [Гризодуб А.И. О проекте общей фармакопейной статьи "Летучие органические примеси". - Фармаком. -1996. - №3. - С. 3-11.], таблиця 2.

З таблиці 2 очевидно, що заміна толуолу на етанол у запропонованому способі в 10 разів безпечніша для здоров'я і, безумовно, забезпечує чистоту виробничих приміщень, промислових стоків тощо.

Переваги запропонованого способу промислового виробництва субстанції флуренізиду над відомим способом 1 одержання речовини 1-ізонікотиніл-2-(9-флуореніліден) -гідразину:

- скорочення часу хімічного процесу в 2 рази;

- заміна великого об'єму токсичного діоксану - вибухонебезпечного розчинника, отруйного для атмосфери виробничих приміщень та ймовірної домішки у субстанції препарату, шкідливої для здоров'я, на оптимальні об'єми води та спирту (2:1);

- досягнення високої якості продукту реакції;

- забезпечення екологічної чистоти виробництва і безпеки умов праці.

Переваги запропонованого способу промислового виробництва субстанції флуренізиду над відомим способом 2 одержання N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідразиду (флуренізиду):

- застосування оптимальних об'ємів розчинників для реакції та очистки продукту, які не забруднюють повітря виробничих приміщень, промислових стоків і є безпечними для здоров'я;

- забезпечення вищого (на 15,6%) виходу продукту реакції;

- усунення проблеми регенерації суміші розчинників (бензолу, толуолу, спирту) і зведення її тільки до відновлення етанолу, що забезпечує безвідходне виробництво препарату.

Винахід впроваджено у хіміко-фармацевтичне виробництво з метою промислового одержання субстанції флуренізиду.

Флуренізид використовують для виготовлення різних лікарських форм препаратів (таблеток, капсул, свічок, мазей, суспензій, аерозолів) протитуберкульозної, антихламідійної, протизапальної, імуномодуляційної, гепатопротекторної дії.