



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57476 (13) A

(51) 7 C07D413/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальністю
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ МОРФОЛІНІЙ 3-МЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛІЛ-5-ТІОАЦЕТАТУ

1

2

(21) 2002108557

(22) 29 10 2002

(24) 16 06 2003

(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р.

(72) Трофіменко Володимир Васильович, Мазур
Іван Антонович, Гриценко Іван Семенович, Конев
Володимир Федорович(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "НАУКОВО-ВИРОБНИЧЕ
ОБ'ЄДНАННЯ "ФАРМАТРОН", ІНСТИТУТ МОНО-
КРИСТАЛІВ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УК-
РАЇНИ(57) 1 Спосіб отримання морфоліній 3-метил-
1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату, що включає реакцію
3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтової кислоти зморфоліном у рідкому середовищі, який
відрізняється тим, що як рідке середовище вико-
ристовують метилену хлорид2 Спосіб по п. 1, який відрізняється тим, що
морфолін вносять у метилену хлорид, перемішу-
ють і до отриманої суміші додають 3-метил-1,2,4-
триазоліл-5-тіооцтову кислоту3 Спосіб по пп. 1,2, який відрізняється тим, що
перемішування суміші проводять до закінчення
реакції, після чого утворений осад відфільтрову-
ють, промивають метилену хлоридом і сушать4 Спосіб по пп. 1-3, який відрізняється тим, що в
реакції використовують 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-
тіооцтову кислоту та морфолін у співвідношеннях
1 (0,9-1,1) молей

Винахід відноситься до технології виробницт-
ва гетероциклічних сполук, зокрема, до технології
виробництва морфоліній 3-метил-1,2,4-триазоліл-
5-тіоацетату, відомого як субстанція фармацевти-
чного призначення - "тіотриазолін", зареєстрован-
ого МОЗ України 31 травня 1994 року, свідоцтво
№94/85/1

Відомий спосіб отримання гетероциклічної
сполуки - морфоліній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-
α-тіомасляної кислоти по патенту України №
2436, C07D249/12 згідно якому 3-метил-1,2,4-
триазоліл-5-тіомасляну кислоту розчиняють в ки-
плячому етанолі. До отриманого розчину додають
морфолін і розчин впарюють на киплячому водо-
нагрівнику. Виділений цільовий продукт кри-
сталізують з бутанолу. Вихід цільового продукту -
79%.

Недоліками відомого способу є підвищена
трудомісткість виробництва та низький відсоток
виходу цільового продукту.

Відомий спосіб отримання морфоліній 3-
метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату по патенту
України №1988, C07D413/12 у відповідності з тех-
нологічним регламентом ТР-64-00205096-011-99
(Державне підприємство "Завод хімічних реакти-
вів" НТК Інституту монокристалів м. Харків і НВТ
"Фарматрон" м. Запоріжжя).

У відповідності з вказаним регламентом 3-
метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтову кислоту загру-
жають в реактор, заливають спиртом (гомогенне
середовище), перемішують масу, нагрівають до
60°C, додають морфолін, доводять до кипіння і
витримують при температурі кипіння один час.
Потім масу охолоджують до припинення кипіння,
додають активоване вугілля, кип'ятять 15-20 хви-
лин, гарячий розчин фільтрують, охолоджують,
утворений осад відфільтровують, промивають та
висушують. При цьому отримують технічний
тіотриазолін (морфоліній 3-метил-1,2,4-триазоліл-
5-тіоацетат).

З технічного тіотриазоліну потім шляхом пере-
кристалізації зі спирту отримують тіотриазолін
(морфоліній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат) з
якістю, що відповідає фармакопейній статті.

По ідентичності цільового продукту, що отри-
мують, цей спосіб приймаємо за прототип.

Недоліками прототипу є низький вихід
цільового продукту і підвищені виробничі затрати
на його отримання у дві стадії з застосуванням
спирту.

В основу винаходу поставлено задачу розро-
бити спосіб отримання цільового продукту з якіс-
тю, що відповідає фармакопейній статті, при під-
вищенні його виходу та зниженні витрат на
виробництво.

(13) A

(11) 57476

(19) UA

Рішення поставленої задачі забезпечує спосіб отримання морфоліній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату, що включає реакцію 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтової кислоти з морфоліном у рідкому середовищі, фільтрування, промивку і сушку утвореного осаду за рахунок того, що в якості рідкого середовища використовують метилену хлорид. При цьому, у метилену хлорид вносять морфолін, перемішують і в отриману суміш додають 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтову кислоту, перемішують до закінчення реакції, потім утворений осад відфільтровують, промивають метилену хлоридом та висушують.

Для забезпечення якості цільового продукту у відповідності до фармакопейної статті в реакції використовують 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтову кислоту і морфолін у співвідношеннях 1 (0,9-1,1) молей.

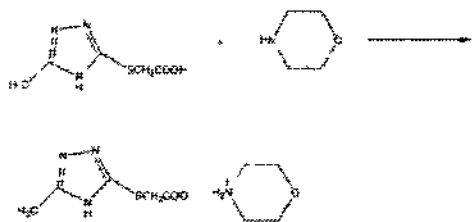
Техніко-економічний ефект при використанні способу, що пропонується:

- значне підвищення виходу цільового продукту (тіотриазоліну) за рахунок виключення його втрат у розчині, що іде у відхід рідкого середовища та якості продукту, що відповідає фармакопейній статті,

- зменшення виробничих витрат за рахунок заміни спирту метилену хлоридом більш дешевим як спирт, а також, за рахунок виключення технологічних операцій по отриманню технічного тіотриазоліну: очистка осаду з використанням активованого вугілля, використання енергії для нагріву реакційного середовища у процесі реакції та повторний переробці технічного тіотриазоліну в тіотриазолін фармакопейної якості. Сутність винаходу пояснюється нижченаведеним описом способу, що пропонується, хіміко-технологічною схемою, прикладами та таблицею результатів по проведенню дослідів при визначенні оптимальних співвідношень реагентів, що приймають участь у реакції при отриманні морфоліній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату.

Увесь процес здійснюється по схемі 1 (див Фіг. 1).

Схема 1



Фіг. 1

У відповідності зі способом, що пропонується, морфолін змішують з метилену хлоридом, потім в отриману суміш вносять 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтову кислоту де вона не розчинна. Під дією морфоліну, що змішався з метилену хлоридом

(гетерогенним середовищем), проходить трансформація осаду 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтової кислоти з утворенням морфоліній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату (цільовий продукт), котрий також не розчинний у метилену хлориді, а надлишок морфоліну залишається у розчині та легко з ним видаляється.

З моменту внесення у суміш морфоліну з метилену хлоридом, 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтової кислоти, суміш ретельно перемішують до повного закінчення реакції, потім утворений осад відфільтровують, промивають метилену хлоридом, висушують і фасують.

Вплив кількісного співвідношення реагентів, що приймають участь у реакції, на відсоток виходу та якості цільового продукту відображений у нижче наведених прикладах дослідів і таблиці 1.

Приклад 1

34,6г (0,2 моля) 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтової кислоти змішують з 20мл метилену хлориду, що містить 15,7г (0,18 моля) морфоліну, ретельно перемішують протягом 15 хвилин, утворений осад відфільтровують, промивають на фільтрі 10 мл метилену хлоридом, висушують на повітрі. Сполука містить домішку 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтової кислоти, що не прореагувала. Вміст домішки визначають методом тонкошарової хроматографії згідно ТФС 42У-38-94. Після перекристалізації з етанолу вихід чистого продукту складає 40,56г (78%).

Приклад 2

34,6г (0,2 моля) 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтової кислоти змішують з 20мл метилену хлориду, що містить 17,4г (0,2 моля) морфоліну, ретельно перемішують протягом 15 хвилин, утворений осад відфільтровують, промивають на фільтрі 10мл метилену хлоридом, висушують на повітрі. Вихід цільового продукту 49,4г (95%). Речовина відповідає фармакопейній якості.

Приклад 3

34,6г (0,2 моля) 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтової кислоти змішують з 20мл метилену хлориду, що містить 19,2г (0,22 моля) морфоліну, ретельно перемішують протягом 15 хвилин, утворений осад відфільтровують, промивають на фільтрі 10мл метилену хлоридом, висушують на повітрі. Вихід цільового продукту 49,9г (96%). Сполука містить домішку морфоліну, який визначають методом тонкошарової хроматографії.

Як видно з таблиці 1 та наведених прикладів, співвідношення у молях 1:1 реагентів, що приймають участь в реакції згідно прикладу 2, є оптимальним по виходу і якості цільового продукту.

При зменшенні кількості морфоліну (приклад 1) цільовий продукт містить домішку вихідної 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтової кислоти. При збільшенні кількості морфоліну (приклад 3) вихід цільового продукту складає 96%, але він містить домішку морфоліну.

Таблиця 1

№№ при- кладу	Реагенти				Вихід морфоліній 3- метил-1,2,4-триазоліл-5- поацетату	
	3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтова кислота		морфолін			
	грам	моль	грам	моль	грам	%
1	34,6	0,2	15,7	0,18	40,56	78
2	34,6	0,2	17,4	0,2	49,4	95
3	34,6	0,2	19,2	0,22	49,9	96

Згідно прикладу 2, вихід цільового продукту 95%, але він не вміщує домішок і відповідає фармакопейній якості, отже цей варіант є оптимальним по виходу та якості цільового продукту

Приклад 4

Для отримання 10кг морфоліній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату фармакопейної якості у промисловому виробництві, при використанні методу що пропонується, у реактор заливають 3кг 480г морфоліну і 3950мл метилену хлориду, рете-

льно їх перемішують, в отриманий розчин загрузають 6 кг 800г 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтової кислоти, включають мішалку та перемішують всю суміш 15-20 хвилин до закінчення процесу реакції між реагентами

Утворений осад відфільтровують, промивають 2000мл метилену хлоридом, сушать, отриманий морфоліній 3-метил- 1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат фармакопейної якості фасують у герметичні пакунки