



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77124** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
C07C 35/00
C07C 243/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ПРОМИСЛОВОГО ОДЕРЖАННЯ СУБСТАНЦІЇ ФЛУРЕНІЗИД НАТРІЮ

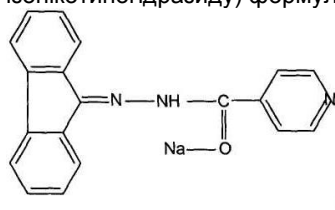
1

(21) а200504868
(22) 23.05.2005
(24) 16.10.2006
(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.
(72) Петрух Любов Іванівна, Коваленко Марія Миколаївна
(73) Петрух Любов Іванівна
(56) UA 23806, 16.06.1998
(57) Спосіб промислового одержання субстанції флуоренілід натрію (натрієвої солі N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду), що вклю-

2

чає взаємодію еквімолярних кількостей N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду і натрію, який **відрізняється** тим, що як натрій використовують кристалічний гідроксид натрію, N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозид у диметилформаміді (I) змішують з водним розчином натрію гідроксиду (II) при температурі 100-110°C протягом 30 хв; реакційну суміш охолоджують до 20°C при постійному перемішуванні; продукт реакції відфільтровують, очищають послідовним промиванням водою, а потім спиртом етиловим (5:1).

Винахід належить до галузі хіміко-фармацевтичного виробництва і стосується промислового одержання субстанції флуоренілід-натрію (натрієвої солі N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду) формули I,



(I)

яка виявляє протимікробну дію.

Розробка і впровадження у фармацевтичне виробництво оригінальних лікарських засобів і готових форм на їх основі є надзвичайно актуальними в Україні.

Дослідження нових органічних речовин, як потенційних субстанцій, полягають у досконалому вивченні фізичних, фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей, від яких залежить вибір і особливості розробки лікарських форм, біодоступність, фармакокінетика, фармакодинаміка, клінічний ефект і здоров'я людини й тварини.

До субстанцій для виготовлення лікарських засобів ставлять вимоги, які забезпечили б максимальну безпеку, потрібну фармакологічну дію і гарантували ефективність при застосуванні в ме-

дичній практиці.

Флуоренілід-натрію виявляє протитуберкульозну й антихламідійну дію. Субстанція перспективна для застосування у медицині, ветеринарії та фармації [патент на винахід України №23806 А, опубл. 16.06.98. - Бюл. №4].

Відомий спосіб 1 одержання натрієвої солі флуореніліденгідрозиду (натрієвої солі N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду).

Спосіб 1 синтезу речовини полягає у взаємодії еквімолекулярних кількостей N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду та металічного натрію у диметилформаміді.

Поставлено задачу розробити простий, економічний, екологічно чистий і безпечний промисловий спосіб одержання натрієвої солі N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду (флуоренілід-натрій).

Проблему вирішують таким чином, що у спосіб одержання натрієвої солі N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду замінюють металічний натрій на кристалічний натрію гідроксид. Встановлено, що використання кристалічного натрію гідроксиду в умовах проведення реакції забезпечує утворення цільового продукту.

Винахідницький рівень полягає в заміні металічного натрію на безпечний у виробництві кристалічний натрію гідроксид; скороченні часу хімічного процесу й покращанні технології виробництва ці-

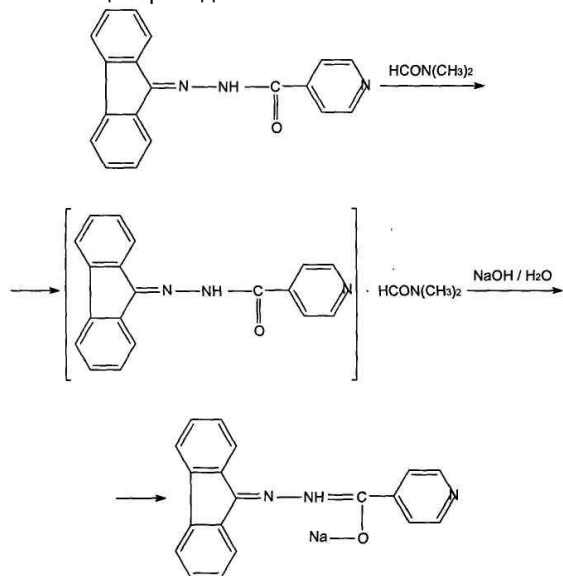
(13) **C2**

(11) **77124**

(19) **UA**

льового продукту високої якості і з кількісним виходом.

Реакція проходить за схемою:



Приклад. Одержання субстанції флуоренізид-натрію.

У стальний емальований апарат "Lampart" ємністю 250л, обладнаний пароводяною оболонкою, змішувачем, термометром, завантажують 29,933кг (0,1кмоль) N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду і 50,0л диметилформаміду. Суміш нагрівають до температури 110-120°C при постійному перемішуванні (швидкість обертів мішалки 50об./хв., обертання реверсне) до утворення прозорого розчину червоного кольору.

В окремі ємкості розчиняють 4,40кг

(0,11кмоль) кристалічний натрію гідроксид у 50,0 л води при кімнатній температурі при перемішуванні.

До гарячого розчину (N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду у диметилформаміді в апараті додають розчин натрію гідроксиду. Реакційну суміш перемішують протягом 0,5год. при температурі 100-110°C.

Після цього відключають пару і включають воду для охолодження реакційної маси, не відключаючи при цьому змішувача. При температурі 70-80°C з розчину починає викристалізовувати дрібнокристалічний осад оранжевого кольору. При охолодженні до 20°C вся маса закристалізовує. Отриманий цільовий продукт вивантажують на фільтр, відфільтровують. Потім вивантажують з фільтру в проміжну ємність, що містить 50л води очищеної, добре розмішують і знову фільтрують.

Відфільтрований продукт вивантажують фільтра, промивають 10л етилового спирту харчового і відфільтровують.

Вивантажують відфільтрований продукт на лотки і висушують при температурі 90-100°C.

Вихід готового продукту становить 27,2кг (84,6% від теоретичного, рахуючи на флуоренізид-натрію).

Температура плавлення натрійної солі N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду, $T_{пл}=319-320^{\circ}\text{C}$ (капілярний метод 2.2.14, ДФ України).

$\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ М.м. 321,3173

Спектр в УФ області, λ_{max} , нм в етанолі: згин 260 ($\lg \epsilon$ 4,69), 340-345 ($\lg \epsilon$ 4,21).

Порівняння способів одержання субстанції флуоренізид-натрію подані у таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняння способів одержання натрійної солі N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду

Спосіб одержання	Вихідні речовини	Кількість вихідних речовин (в молях)	Розчинники для реакції (в об'ємних частках)	Розчинник для очистки продукту реакції	Температура реакції, °C	Час проведення реакції, год.	Вихід продукту, %
1 (відомий) - лабораторний	N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозид (флуоренізид), натрій металічний	0,01	ДМФА (50мл), толуол (100мл)	толуол, ефір	153	2,5	96,6
2 (запропонований) - лабораторний	N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозид (флуоренізид), кристалічний натрію гідроксид	0,01	ДМФА (50мл), вода очищена (50мл)	вода очищена спирт етиловий	100	1,5	98,0
3 (запропонований) - промисловий	N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозид (флуоренізид), кристалічний натрію гідроксид	100,00	ДМФА (50л), вода очищена (50л)	вода очищена спирт етиловий	100-110	1,5	84,0

З таблиці 1 видно, що запропонований новий спосіб одержання субстанції флуоренізид-натрію відрізняється використанням еквімолярних кількостей N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду та натрію гідроксиду, які розчиняють відповідно в диметилформаміді та воді очищеній, розчини змішують при $t=100-110^{\circ}\text{C}$ протягом 30хв. Для очистки продукту використовують воду очищену і спирт етиловий.

Запропонований спосіб одержання субстанції флуоренізид-натрію простий у виконанні, економічно вигідний, передбачає використання доступної сировини і безпечних розчинників.

Переваги запропонованого способу промислового виробництва субстанції флуоренізид-натрію над відомим способом 1:

- застосування оптимальних об'ємів розчинників для реакції та очистки продукту, які не забруднюють повітря і є безпечними у виробництві і для здоров'я людини;

- забезпечення кількісного (84%) виходу фармaceutичного продукту;

- отримання цільового продукту високої якості.

Винахід придатний для використання в хіміко-фармацевтичній промисловості з метою одержання субстанції флуоренізид-натрію для виготовлення

різних лікарських форм препаратів протимікробної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пат. 23806 А, Україна, МКВ С07С109/04, А61К31/15. Натрієва сіль флуореніліденгідразиду, яка виявляє протимікробну дію / Петрух Л.І., Ткач О.А., Виноград Н.О., Петрух А.В., Безкопильний І.Н., Андрейко О.Ю., Коваленко М.М., Михалик О.І. // заявл. 14.02.97; опубл. 16. 06. 1998.-Бюл.№4, 1998.

2. Пат. 24790 С2, Україна, МКВ С07С35/38. Спосіб промислового одержання субстанції флуоренізиду / Петрух Л.І., Коваленко М.М., Нікіфорова А.І., Довбенчук Є.М., Бубісь Б.І., Михалик О.І.// заявл. 06.08.97; опубл. 17. 02. 2003. - Бюл. №2, 2003.

3. Петрух Л.І. Актуальність створення і впровадження у промислове виробництво нових лікар-

ських засобів (збірник описів винаходів) / За ред. Л.І. Петрух, В.М.Петрух - Львів, ЛьВЦНТЕІ, 2003. - 196с.

4. Петрух Л.І., Коваленко М.М. Модель створення науково-технічного парку окремих ветпрепаратів / Львів інвестиційний (довідник інвестиційних проектів підприємств м. Львова 2003-2004). - ЛМГО "Львівський діловий клуб". - 2004. - 254с.

5. Постанова КМ України №1716 від 24.12.2001р. "Про затвердження переліку державних наукових і науково-технічних програм з пріоритетних напрямів розвитку науки і техніки на 2002-2006 роки".

6. Ткач О.А. Туберкулоостатична активність перспективної солі флуоренізиду // Галицький лікарський вісник, 2001. - Т.8. - №2. - С.112-115.