



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **100876** (13) **C2**

(51) МПК (2013.01)

C07C 241/00

C07C 243/00

C07C 243/14 (2006.01)

C07C 243/18 (2006.01)

C07C 243/24 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2010 10274</p> <p>(22) Дата подання заявки: 19.02.2009</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.02.2013</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: P-08-22, P-08-23</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 19.02.2008, 19.02.2008</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: LV, LV</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.10.2010, Бюл.№ 20</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.02.2013, Бюл.№ 3</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2009/051996, 19.02.2009</p>	<p>(72) Винахідник(и): Калвіньш Іварс (LV), Освальдс Пуговічс (LV), Чернобровійс Александрс (LV), Йевіна Агнія (LV), Лєбєдєвс Антонс (LV)</p> <p>(73) Власник(и): ГРІНДЕКС, Е ДЖОІНТ СТОК КОМПАНІ, 53, Krustpils street, LV-1057 Riga, Latvia (LV)</p> <p>(74) Представник: Федорова Ірина Олександрівна, реєстр. №11</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 4481218, 06.11.1984, А</p>
---	--

(54) ОДНОРЕАКТОРНИЙ СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 3-(2,2,2-ТРИМЕТИЛГІДРАЗІНІЙ)ПРОПІОНАТУ ДІГІДРАТУ

(57) Реферат:

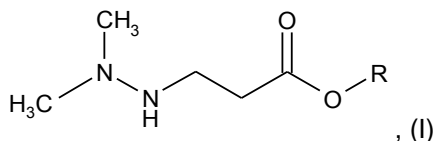
Даний винахід стосується здійснюваного в одному реакторі процесу одержання 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрату з 3-(2,2-диметилгідразино)пропіоновокислих ефірів або 3-(2,2-диметилгідразино)пропіонової кислоти.

UA 100876 C2

Галузь техніки

Даний винахід стосується здійснюваного в одному реакторі процесу приготування 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрату (міжнародна невласна назва -«Мелдоній») з 3-(2,2-диметилгідразино)пропіоновокислих ефірів, що мають загальну формулу (I):

5



де: R - це CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , $i\text{-C}_3\text{H}_7$, C_4H_9 , $i\text{-C}_4\text{H}_9$ та $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, і з відповідної кислоти (R являє собою H).

10 Рівень техніки

3-(2,2,2-Триметилгідразиній)пропіонату дигідрат є відомим своїми кардіопротекторними властивостями під міжнародною невласною назвою Мелдоній. Відома низка способів приготування 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрату.

Загалом, такий процес включає реакцію 1,1-диметилгідразину зі складними ефірами акрилової кислоти з утворенням 3-(2,2-диметилгідразино)пропіоновокислих ефірів, які далі піддають алкілуванню метилгалідом або диметилсульфатом, щоб одержати відповідний метил-3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіоновокислий галогенід або метил сульфат, який потім гідролізують і деіонізують.

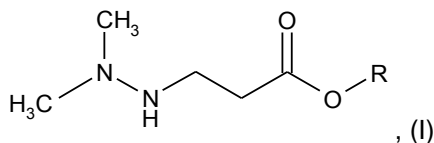
Стандартний метод лужного гідролізу складних ефірів вугільної і сірчаної кислот у випадку солей алкіл-3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату не вдавалось успішно реалізувати до теперішнього часу через проблему з розділенням 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрату і неорганічних солей, що утворюються. Відомо, що 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрат утворює відносно стабільні подвійні солі різного складу (SU849724).

В публікації WO 2008/028514 A (SILVA JORGE) від 13.03.2008 описано спосіб одержання 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрату шляхом гідролізу 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіоновокислого галіду або метил сульфатних ефірів в кислотних умовах, каталізованого HCl, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою і т.п., з наступною нейтралізацією відповідною неорганічною основою (наприклад, гідроокисом натрію, калію, літію або магнію або іншою неорганічною основою, такою як карбонат або бікарбонат натрію, калію, літію або цезію, і т.п.), а подвійні солі, які при цьому одержуються, можуть бути відділені за допомогою запропонованого процесу, що використовує насичення розчину двоокисом вуглецю або двоокисом сірки.

Опис винаходу

Нами було вперше встановлено, що приготування 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрату може бути здійсненим в одному реакторі при застосуванні процесу, вихідним матеріалом для якого слугують 3-(2,2-диметилгідразино)пропіоновокислі складні ефіри загальної формули (I):

40



де: R - це CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , $i\text{-C}_3\text{H}_7$, C_4H_9 , $i\text{-C}_4\text{H}_9$ та $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, шляхом гідролізу 3-(2,2-диметилгідразино)пропіоновокислих складних ефірів загальної формули (I) в розчиннику і наступної реакції з диметил карбонатом (ДМК). Нами також було встановлено, що прямий однореакторний синтез 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрату шляхом гідролізу 3-(2,2-диметилгідразино)пропіоновокислих складних ефірів загальної формули (I) і одночасної реакції проміжних продуктів, що при цьому удержуються, з ДМК може здійснюватись з високим виходом бажаного продукту.

У відповідності до даного винаходу, розчинник для запропонованого процесу вибирається з групи, що включає воду і розчинники, які містять воду, наприклад нижчі спирти, ацетон, етилацетат, ацетонітрил, діоксан, диметилформамід, диметилсульфоксид, алкілкетони і їх суміші.

В одному варіанті здійснення даного винаходу гідроліз 3-(2,2-диметилгідразино)пропіоновокислих складних ефірів загальної формули (I) здійснюється при 70-100 °C у воді до повного перетворення вихідного ефіру на відповідну кислоту, що контролюється хроматографічним способом. Після завершення цього перетворення процес

5 продовжують без виділення проміжних продуктів, додаючи до реакційної суміші диметил карбонат і метиловий спирт. Реакцію продовжують при тій самій температурі до завершення перетворення (під хроматографічним контролем), після чого метиловий спирт, диметил карбонат і воду видаляють шляхом перегонки під зниженим тиском. Залишок після перегонки обробляють гарячим ізопропиловим спиртом, фільтрують і висушують, отримуючи 90-98 %

10 бажаного 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрату.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу 3-(2,2-диметилгідразино) пропіоновокислий складний ефір загальної формули (I) розчиняють у воді, і до цього розчину додають диметил карбонат і метиловий спирт. Реакційну суміш нагрівають при 80-100 °C під хроматографічним контролем до повного перетворення вихідного ефіру. Після видалення розчинників залишок

15 обробляють гарячим ізопропиловим спиртом, фільтрують і висушують, отримуючи 90-98 % бажаного 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату.

Отже, у відповідності до даного винаходу, забезпечується можливість одержання 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрату з метил-3-(2,2-диметилгідразино)пропіонату в одnoreакторній реакції, без виділення будь-яких проміжних продуктів, при суттєвому збільшенні

20 швидкості реакції і загального виходу кінцевого продукту.

В ще іншому варіанті здійснення даного винаходу 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрат може одержуватись також з 3-(2,2-диметилгідразино)пропіонової кислоти, що утворюється як проміжний продукт запропонованого процесу. 3-(2,2-диметилгідразино)пропіонова кислота реагує з диметил карбонатом в розчиннику, після чого

25 рідини випаровують, а залишок обробляють гарячим ізопропиловим спиртом, фільтрують і висушують, отримуючи неочищений 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрат при 95-98 % виході бажаного продукту.

Способи за даним винаходом долають недоліки способу, описаного в публікації WO 2008/028514 A (SILVA JORGE) від 13.03.2008, забезпечуючи процес в одну стадію (в одному

30 реакторі) для одержання 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрату з 3-(2,2-диметилгідразино)пропіоновокислих складних ефірів та/або 3-(2,2-диметилгідразино)пропіонової кислоти, що зменшує кількість етапів реакції і усуває проблему утворення подвійних солей. Отже, даний винахід забезпечує недорогий і зручний, крупномасштабний технологічний процес для одержання 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату

35 дигідрату, в якому використовуються недорогі і доступні реактиви і який дає високі виходи і чистоту готового продукту.

Даний винахід буде далі описаний більш докладно з посиланням на наступні приклади, що не є обмежувачими. Об'єм цього винаходу не обмежується робочими прикладами, призначеними для демонстраційних цілей. Спеціаліст в цій галузі зможе скористатись цим

40 винаходом на основі опису, який міститься в даній патентній заявці.

Приклад 1

Приготування 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрату.

Метил-3-(2,2-диметилгідразино)пропіонат (146 г, 1 моль) розчинили у воді (290 мл) і нагрівали в інертній атмосфері при 90-100 °C до повного перетворення вихідного ефіру на

45 відповідну кислоту (що контролювалось за допомогою ВЕРХ). Після цього до реакційної суміші додали метиловий спирт (150 мл) і диметил карбонат (843 мл, 10 молів). Реакційну суміш нагрівали при 90 °C в реакторі до завершення реакції (що контролювалось за допомогою ВЕРХ). Метиловий спирт, диметил карбонат і воду видалили шляхом перегонки під зниженим тиском. Залишок після перегонки розчинили в гарячому ізопропиловому спирті (500 мл) і знову

50 випарили. Отриманий 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрат висушили під зниженим тиском. Вихід становив 172 г (94,4 %).

Приклад 2

Приготування 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрату.

Метил-3-(2,2-диметилгідразино)пропіонат (146 г, 1 моль) розчинили у воді (270 мл), після чого до розчину додали метиловий спирт (170 мл) і диметил карбонат (843 мл, 10 молів). Реакційну суміш нагрівали при 95 °C в реакторі до завершення реакції (що контролювалось за допомогою ВЕРХ). Метиловий спирт, диметил карбонат і воду видалили шляхом перегонки під

55 зниженим тиском. Залишок після перегонки розчинили в гарячому ізопропиловому спирті (500 мл) і знову випарили. Отриманий 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрат висушили під зниженим тиском. Вихід становив 171 г (93,9 %).

60

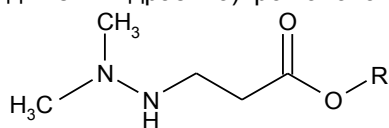
Приклад 3

Приготування 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрату.

3-(2,2-диметилгідразино)пропіонову кислоту (132 г, 1 моль) розчинили у воді (180 мл), після чого до реакційної суміші додали метиловий спирт (170 мл) і диметил карбонат (843 мл, 10 молів). Реакційну суміш нагрівали при 95 °С в реакторі до завершення реакції (що контролювалось за допомогою ВЕРХ). Метиловий спирт, диметил карбонат і воду видалили шляхом перегонки під зниженим тиском. Залишок після перегонки розчинили в гарячому ізопропиловому спирті (500 мл) і знову випарили. Отриманий 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрат висушили під зниженим тиском. Вихід становив 175 г (96,0 %).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Однореакторний спосіб одержання 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрату з 3-(2,2-диметилгідразино)пропіоновокислих складних ефірів загальної формули (I)



- де: R - це CH₃, C₂H₅, C₃H₇, i-C₃H₇, C₄H₉, i-C₄H₉ та C₆H₅CH₂ або з 3-(2,2-диметилгідразино)пропіонової кислоти, де R являє собою H, шляхом здійснення реакції з диметилкарбонатом у розчиннику, вибраному з групи, що включає воду і розчинники, які містять воду, зокрема нижчі спирти, ацетон, етилацетат, ацетонітрил, діоксан, диметилформамід, диметилсульфоксид, алкілкетони і їх суміші, при температурі в межах від 70 до 100 °С.
2. Спосіб за п. 1, де диметил карбонат додають до реакційної суміші після завершення гідролізу сполуки формули (I) у розчиннику.
3. Спосіб за п. 1, де диметил карбонат додають до реакційної суміші разом з розчинником.
4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, де розчинником є вода.
5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, де розчинником є суміш води і метилового спирту.
6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, де 3-(2,2-диметилгідразино)пропіоновокислим складним ефіром формули (I) є метил-3-(2,2-диметилгідразино)пропіонат.
7. Спосіб за пп. 1-3, де сполукою формули (I) є 3-(2,2-диметилгідразино)пропіонова кислота.
8. Спосіб за п. 7, де реакцію здійснюють при температурі в межах від 90 до 95 °С.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601