

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **016355**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.04.30

(51) Int. Cl. **C07C 241/02** (2006.01)
C07C 243/40 (2006.01)

(21) Номер заявки
201001171

(22) Дата подачи заявки
2009.02.19

(54) **ОДНОСТАДИЙНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ДИГИДРАТА 3-(2,2,2-ТРИМЕТИЛГИДРАЗНИИУМ)ПРОПИОНАТА**

(31) **P-08-22; P-08-23**

(32) **2008.02.19**

(33) **LV**

(43) **2011.02.28**

(86) **PCT/EP2009/051996**

(87) **WO 2009/103773 2009.08.27**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ГРИНДЕКС, ДЖОИНТ СТОК
КАМПАНИ (LV)**

(72) Изобретатель:
**Калвиньш Иварс, Пугович Освальд,
Чернобровый Александр, Левина
Агния, Лебедев Антон (LV)**

(74) Представитель:
Журавлева И.В. (RU)

(56) **US-A-4481218**

WO-A-2005012233

**GILLER S.A. ET AL.: CHEMISTRY OF
HETEROCYCLIC COMPOUNDS, vol. 11, no. 12,
1975, pages 1378-1382, XP002534780 the whole
document**

(57) Настоящее изобретение относится к одностадийному способу получения дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата из сложных эфиров 3-(2,2-диметилгидразиниум)пропионата.

016355

B1

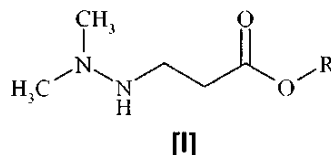
016355
B1

Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к одностадийному способу получения дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата.

Область техники

Настоящее изобретение относится к одностадийному способу получения дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата (международное непатентованное название "Мелдоний") из сложных эфиров 3-(2,2-диметилгидразино)пропионата, имеющих общую формулу



где R представляет собой CH₃, C₂H₅, C₃H₇, i-C₃H₇, C₄H₉, i-C₄H₉ и C₆H₅CH₂, или из соответствующих кислот (R представляет собой H).

Предпосылки создания изобретения

Дигидрат 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата известен своими кардиопротективными свойствами под международным непатентованным названием "Мелдоний". Известно множество способов получения дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата.

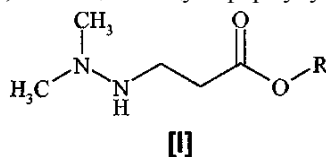
В целом, способ включает взаимодействие 1,1-диметилгидразина со сложными эфирами акриловой кислоты с образованием сложных эфиров 3-(2,2-диметилгидразино)пропионата, который затем подвергается алкилированию галоидметилом или диметилсульфатом с получением, соответственно, метил-3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионат галогенида или метилсульфата, которые затем подвергают гидролизу или деионизации.

Стандартная реакция щелочного гидролиза сложных эфиров карбоновой и серной кислот в случае с солями алкил-3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата является не самым удачным вариантом, поскольку существует проблема разделения дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата и образующихся неорганических солей. Известно, что дигидрат 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата образует относительно стабильные двойные соли переменного состава (SU 849724).

В заявке WO 2008/028514 (SILVA JORGE) 13.03.2008 раскрывается способ получения дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата путем гидролиза сложных эфиров 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионатгалида или метилсульфата в кислых условиях, с HCl, серной кислотой, фосфорной кислотой и т.д. в роли катализатора с последующей нейтрализацией подходящим основанием (например, гидроксидом натрия, калия, кальция или магния, или другим подходящим основанием, например карбонатом или бикарбонатом натрия, калия, лития или цезия и т.п.), после чего полученные двойные соли разделяют с помощью заявленного способа, а именно путем насыщения раствора углекислым газом или сернистым газом.

Подробное описание изобретения

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что можно осуществить синтез дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата в один этап, используя в качестве исходного соединения сложные эфиры 3-(2,2-дигидразино)пропионата, имеющие общую формулу



где R представляет собой CH₃, C₂H₅, C₃H₇, i-C₃H₇, C₄H₉, i-C₄H₉ и C₆H₅CH₂.

Реакция включает гидролиз сложных эфиров 3-(2,2-диметилгидразино)пропионата формулы (I) в растворителе с последующим взаимодействием с диметилкарбонатом (DMC). Неожиданно авторы настоящего изобретения обнаружили, что такой одностадийный синтез дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата, заключающийся в гидролизе сложных эфиров 3-(2,2-диметилгидразино)пропионата формулы (I) и одновременном взаимодействии образующегося промежуточного соединения с DMC, может быть осуществлен с большим выходом конечного продукта.

В соответствии с настоящим изобретением растворитель для заявленной реакции выбран из группы, включающей воду, водосодержащие растворители, например низшие спирты, ацетон, этилацетат, ацетонитрил, диоксан, диметилформамид, диметилсульфоксид, алкилкетоны и их смеси.

Согласно одному варианту осуществления изобретения гидролиз сложных эфиров 3-(2,2-диметилгидразино)пропионата формулы (I) осуществляют при температуре 70-100°C в воде до полного превращения исходного сложного эфира в соответствующую кислоту под контролем хроматографии. После завершения конверсии реакцию продолжают без выделения промежуточных соединений, просто добавляя к реакционной смеси смесь диметилкарбоната и метанола. Реакцию продолжают при той же

температуре, пока конверсия не завершится (под хроматографическим контролем), затем метанол, диметилкарбонат и воду удаляют путем дистилляции при пониженном давлении. Полученный после дистилляции осадок обрабатывают изопропиловым спиртом, фильтруют и высушивают; выход нужного дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата составляет 90-98%.

Согласно другому варианту осуществления изобретения сложный эфир 3-(2,2-диметилгидразино)пропионата формулы (I) растворяют в воде, к полученному раствору добавляют метанол и диметилкарбамид. Реакционную смесь нагревают до 80-100°C под хроматографическим контролем до полного превращения исходного сложного эфира. После удаления растворителей осадок обрабатывают горячим изопропиловым спиртом, фильтруют и высушивают с получением 90-98% нужного дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата.

Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением становится возможным получение дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата из метил-3-(2,2-диметилгидразино)пропионата при помощи одностадийной реакции без выделения какого-либо промежуточного соединения с высокой скоростью реакции и с большим выходом нужного продукта.

Согласно еще одному варианту осуществления изобретения дигидрат 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионат может быть также синтезирован из 3-(2,2-диметилгидразино)пропионовой кислоты, которая играет роль промежуточного соединения в заявленном способе; реакция включает взаимодействие 3-(2,2-диметилгидразино)пропионовой кислоты с DMC в растворителе с последующим выпариванием жидкостей, обработкой осадка горячим изопропиловым спиртом, фильтрацией и высушиванием сырого дигидрата 3-(2,2,2-триметил-гидразиниум) пропионата, выход которого составляет 95-98%.

Способ, заявленный в соответствии с настоящим изобретением, позволяет преодолеть недостатки способа, раскрытого в WO 2008/028514 A (SILVA JORGE) 13.03.2008, поскольку позволяет синтезировать дигидрат 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата с помощью одностадийной реакции из сложных эфиров 3-(2,2-диметилгидразино)пропионата и/или 3-(2,2-диметилгидразино)пропионовой кислоты, избегая осуществления множества реакций, и решить проблему образования двойных солей. Таким образом, настоящее изобретение относится к недорогому и удобному промышленному способу синтеза дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата с использованием недорогих и доступных реагентов, который позволяет получить большой выход нужного продукта с высокой степенью химической чистоты.

Более подробно настоящее изобретение описано в представленных ниже примерах, которые никоим образом не ограничивают его сущности. Указанные примеры приведены в описании с иллюстративными целями. Специалист в данной области сможет осуществить изобретение на практике, основываясь на описании изобретения.

Пример 1. Получение дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата.

Метил-3-(2,2-диметилгидразино)пропионат (146 г, 1 моль) растворяют в воде (290 мл) и нагревают в атмосфере инертного газа до 90-100°C до полного превращения исходного сложного эфира в соответствующую кислоту (под контролем HPLC). Затем в реакционную смесь добавляют метанол (150 мл) и вслед за ним диметилкарбонат (843 мл, 10 моль). Реакционную смесь нагревают до 90°C в реакторе до полного завершения реакции (под контролем HPLC). Метанол, диметилкарбонат и воду удаляют путем дистилляции при пониженном давлении. Осадок, полученный после дистилляции, растворяют в горячем изопропиловом спирте (500 мл) и повторно выпаривают. Полученный дигидрат 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионат высушивают при пониженном давлении. Выход составляет 172 г (94,4%).

Пример 2. Получение дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата.

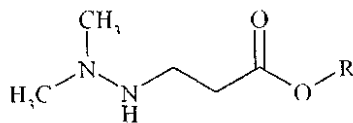
Метил-3-(2,2-диметилгидразино)пропионат (146 г, 1 моль) растворяют в воде (270 мл), затем к раствору добавляют метанол (170 мл) и диметилкарбонат (843 мл, 10 моль). Реакционную смесь нагревают до 95°C в реакторе до полного завершения реакции (под контролем HPLC). Метанол, диметилкарбонат и воду удаляют путем дистилляции при пониженном давлении. Осадок, полученный после дистилляции, растворяют в горячем изопропиловом спирте (500 мл) и повторно выпаривают. Полученный дигидрат 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата высушивают при пониженном давлении. Выход составляет 171 г (93,9%).

Пример 3. Получение дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата.

3-(2,2-Диметилгидразино)пропионовую кислоту (132 г, 1 моль) растворяют в воде (180 мл), затем в реакционную смесь добавляют метанол (170 мл) и вслед за ним диметилкарбонат (843 мл, 10 моль). Реакционную смесь нагревают до 95°C в реакторе до полного завершения реакции (под контролем HPLC). Метанол, диметилкарбонат и воду удаляют путем дистилляции при пониженном давлении. Осадок, полученный после дистилляции, растворяют в горячем изопропиловом спирте (500 мл) и повторно выпаривают. Полученный дигидрат 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата высушивают при пониженном давлении. Выход составляет 175 г (96,0%).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Одностадийный способ получения дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиниум)пропионата из сложных эфиров 3-(2,2-диметилгидразино)пропионата, имеющих общую формулу (I)



(I)

где R представляет собой CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , $i\text{-C}_3\text{H}_7$, C_4H_9 , $i\text{-C}_4\text{H}_9$ и $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, или из 3-(2,2-диметилгидразино)пропионовой кислоты (R представляет собой H) путем их взаимодействия с диметилкарбонатом в растворителе, выбранном из группы, включающей воду и водосодержащие растворители, например низшие спирты, ацетон, этилацетат, ацетонитрил, диоксан, диметилформамид, диметилсульфоксид, алкилкетоны и их смеси, при температуре 70-100°C.

2. Способ по п.1, при котором диметилкарбонат добавляют к реакционной смеси вместе с растворителем.

3. Способ по любому из пп.1, 2, при котором растворителем является вода.

4. Способ по любому из пп.1, 2, при котором растворителем является смесь воды и метанола.

5. Способ по любому из пп.1, 2, при котором сложным эфиром 3-(2,2-диметилгидразино)пропионата формулы (I) является метил-3-(2,2-диметилгидразино)пропионат.

6. Способ по любому из пп.1, 2, при котором соединением формулы (I) является 3-(2,2-диметилгидразино)пропионовая кислота.

7. Способ по п.6, при котором реакцию осуществляют при температуре 90-95°C.

