

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

148 833

Patent dodatkowy
do patentu nr 138 011

Zgłoszono: 87 04 15 /P. 265215/

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 88 11 10

Opis patentowy opublikowano: 1990 02 28

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.⁴ C07D 493/04

Twórcy wynalazku: Jarosław Ojrzanowski, Sławomir Krauze,
Ewa Gromadzińska, Jerzy Grelewicz,
Jerzy Szlubowski, Tadeusz Dubla, Eugeniusz
Kulczycki, Jerzy Frize, Edward Olejniczak

Uprawniony z patentu: Ośrodek Badawczo-Rozwojowy Przemysłu Barwników
"ORGANIKA", Zgierz /Polska/

SPOSÓB WYTWARZANIA 2,5-DWUAZOTANU 1,4:3,6-DWUANHYDRO-D-SORBITU

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuanydro-D-sorbitu w postaci flegmatyzowanej. Wymieniony wyżej związek stanowi składnik czynny leków stosowanych w chorobach niedokrwiennych serca.

Sposób wytwarzania 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuanydro-D-sorbitu według patentu nr 138011 polega na: odwodnieniu wodnego roztworu D-sorbitu uzyskanego w wyniku uwodornienia glukozy, dehydratacji odwodnionego D-sorbitu w obecności kwasu siarkowego, nitrowaniu uzyskanego 1,4:3,6-dwuanydro-D-sorbitu za pomocą mieszaniny nitrującej i wyodrębnienie wytworzonego produktu przez wylanie masy pofiltracyjnej na mieszaninę wody z lodem. Odwadnianie wodnego roztworu D-sorbitu prowadzi się przez oddestylowanie z tego roztworu wody pod ciśnieniem $/1-3,5/ \cdot 10^3 \text{ Pa}$, a dehydratację prowadzi się w temperaturze $105 - 135^\circ \text{C}$ w obecności czystego kwasu siarkowego 96%, użytego w ilości $/0,1-10/ \cdot 10^{-3} \text{ kg}$ na kg 100% D-sorbitu. Uzyskany 1,4:3,6-dwuanydro-D-sorbit oczyszcza się przez destylację frakcjonowaną pod ciśnieniem $/1-3,5/ \cdot 10^3 \text{ Pa}$, zbierając frakcje w temperaturze powyżej 170°C , korzystnie w granicach $200-250^\circ \text{C}$, którą poddaje się bezpośrednio w temperaturze -2 do $+2^\circ \text{C}$ działaniu mieszaniny kwasów azotowego i siarkowego w stosunku molowym 80-90 : 20-10. Na 1 kg 1,4:3,6-dwuanydro-D-sorbitu stosuje się korzystnie 7,44-7,48 mieszaniny zawierającej 88% wagowych kwasu azotowego i 12% wagowych kwasu siarkowego. Wytworzony 2,5-dwuazotan 1,4:3,6-dwuanydro-D-sorbitu wyodrębnia się przez wylanie masy ponitrującej na mieszaninę wody z lodem, rekrytalizacji odfiltrowanego i zobojętnionego do pH osadu oraz regenerację produktu z odcieku po krystalizacji. Oczyszczanie 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuanydro-D-sorbitu przez krystalizację prowadzi się przy użyciu 2,1-3 kg alkoholu etylowego czystego lub alkoholu etylowego absolutnego lub alkoholu posiarzynowego na 1 kg surowego, nieoczyszczonego 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuanydro-D-sorbitu. Regenerację 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuanydro-D-sorbitu z odcieku po rekrytalizacji prowadzi się rozcieńczając odciek w stosunku wagowym 1:1 wodą uwolnioną od jonów chlorowych i siarczanowych. Otrzymany produkt jest następnie suszony, rozdrabniany i standaryzowany w celu nadania postaci farmakologicznej.

Otrzymany sposobem według patentu nr 138011 produkt, w postaci twardych trudno rozdrabniających się kryształów przy dalszym jego przerabianiu wymaga zachowania szczególnych środków ostrożności, gdyż jest silnie kruszącym materiałem wybuchowym, posiadającym zdolność detonacji /ZDD/ 228%. Znane metody nadawania substancjom o własnościach wybuchowych postaci o własnościach niewybuchowych polega na wprowadzeniu substancji flegmatyzującej takiej jak: wosk, parafina, wazelina. Technologia wytwarzania i przetwarzania w przemyśle farmaceutycznym 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbitu wyklucza zastosowanie takich substancji.

Celem wynalazku jest otrzymanie 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbitu pozbawionego właściwości wybuchowych, co umożliwi w bezpieczny sposób dalszy jego przerób w formy farmakologiczne jak również do stosowania w przemyśle farmaceutycznym do produkcji leków jako surowiec.

Cel ten osiągnięto postępując sposobem według wynalazku otrzymując 2,5-dwuazotan 1,4:3,5-dwuahydro-D-sorbit w postaci flegmatyzowanej.

Postępując sposobem według wynalazku surowy 2,5-dwuazotan 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbit wydzielony z masy ponitracyjnej i zneutralizowany, rozpuszcza się w temperaturze otoczenia w rozpuszczalniku organicznym wysokowrzącym korzystnie w acetonie lub octanie etylowym, ewentualnie dodaje adsorbent stały korzystnie węgiel aktywny, po czym filtruje, a uzyskany przesącz poddaje ekstrakcji mieszaniną wody z oligosacharydem korzystnie z laktozą, a wydzielony w postaci polikryształów produkt odsącza się lub rozpuszczalnikowy roztwór 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbitu po ewentualnym oczyszczeniu adsorpcyjnym miesza się z zimną wodą, odsącza wydzielony osad i ugniata z substancją nośnikową będącą oligosacharydem korzystnie laktozą. Otrzymany produkt ewentualnie suszy się w temperaturze nie przekraczającej temperatury topnienia 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbitu. Stosunek objętościowy roztworu 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbitu do ekstrahenta lub zimnej wody nie może być mniejszy niż 1:1 i nie większy niż 8:1. Zastosowany ekstrahent stanowi układ wody z oligosacharydem w stosunku ilościowym 0,4 - 5,7 : 1 korzystnie 2:1.

Uzyskany przesącz po procesie ekstrakcji poddaje się destylacji, a odzyskany rozpuszczalnik i oczyszczoną pozostałość poddestylacyjną zawierającą wodę, oligosacharydy, surowy produkt wyjściowy stosuje się do następnego wsadu.

Otrzymuje się czysty produkt w postaci drobnokrystalicznej, nie posiadający właściwości wybuchowych, nie wykazujący wrażliwości na tarcie, ani jakiegokolwiek reakcję wybuchową w warunkach wahadła balistycznego, który to produkt można więc w sposób bezpieczny i dogodny stosować jako składnik do sporządzania leków lub konfekcjonować w dowolną postać farmakologiczną.

Postępując sposobem według wynalazku nieoczekiwanie okazało się, że krystalizujący jednocześnie 2,5-dwuazotan 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbit z oligosacharydem tworzy całkowicie jednorodny w masie polikryształy charakteryzujące się defektem struktury co zwiększa ich podatność na rozdrobnienie i nie tworzą się twarde aglomeraty, a zastosowany nośnik - oligosacharyd spełnia rolę flegmatyzatora. Dodatkową zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość wykorzystania odcieków poreakcyjnych na drodze destylacji rozpuszczalników i oczyszczanie pozostałości poddestylacyjnych.

Poniżej podane przykłady ilustrują sposób wykonania wynalazku.

P r z y k ł a d I. Do kolby szklanej o pojemności 0,250 dm³ wlewa się 0,080 dm³ acetonu i mieszając wprowadzono 0,052 kg 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbitu /surowej masy po procesie nitracji/ i 0,025 kg węgla aktywnego. Adsorbcję zanieczyszczeń prowadzono w ciągu 40 minut w temperaturze otoczenia, a następnie odsączono. Uzyskany przesącz wylano cienkim strumieniem, intensywnie mieszając na 0,200 dm³ zimnej wody, zawierającej 0,100 kg laktozy. Masę pozostawiono do samodzielnego schłodzenia do temperatury otoczenia. Wydzielony krystaliczny produkt odfiltrowano, a następnie wysuszono w temperaturze 55°C do stałej masy. Otrzymano 0,131 kg produktu zawierającego 40% wagowych 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbitu, pozbawionego całkowicie właściwości wybuchowych. Natomiast przesącz poddano destylacji w kolumnie z wypełnieniem, odzyskując 0,046 kg acetonu, a pozostałość poddestylacyjną poddano oczyszczeniu przez adsorbcję produktów ubocznych na węglu aktywnym i filtrację klarującą. Uzyskany klarowny odbarwiony przesącz wykorzystano do ponownej ekstrakcji po uprzednim uzupełnieniu do wymaganego składu ilościowego woda-laktoza.

P r z y k ł a d II. Postępując jak w przykładzie I przygotowano roztwór 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbitu w acetonie /bez oczyszczania węglem aktywnym/, a następ-

nie wymieszano z $0,200 \text{ dm}^3$ zimnej wody. Wydzielone w trakcie intensywnego mieszania kryształy 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbitu odsączono, osuszono i wymieszano z 0,76 kg laktozy farmaceutycznej w ugniatarce zetowej. Otrzymano 0,116 kg produktu o zawartości 39,6% 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbitu w postaci jednolitych polikryształów pozbawionych całkowicie własności wybuchowych. Natomiast poddany destylacji odciek umożliwił odzyskanie 0,046 kg acetonu, który wykorzystano do następnego wsadu.

P r z y k ł a d III. W kolbie szklanej rozpuszczono 0,052 kg 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbitu /surowego/ w $0,1 \text{ dm}^3$ octanu etylowego, dodano 0,0028 kg węgla aktywnego i całość mieszano w temperaturze otoczenia około 1 godziny, po czym całość odsączono pod ciśnieniem 0,2 MPa. Klarowny, odbarwiony roztwór wylano w czasie intensywnego mieszania na $0,7 \text{ dm}^3$ zimnej wody /temperatura ok. 14°C /. Po 1 godzinie intensywnego mieszania wypadł drobnokrystaliczny osad, który odsączono i wymieszano w ugniatarce z 0,062 kg laktozy. Masę suszono w suszarni owiewowej w temperaturze 60°C . Otrzymano 0,104 kg produktu zawierającego 40,2% 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbitu pozbawionego własności wybuchowych. Przesącz przeznaczono do regeneracji rozpuszczalników.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbitu na drodze odwadniania wodnego roztworu D-sorbitu uzyskanego w wyniku uwodornienia glukozy, dehydratacji odwodnionego D-sorbitu w obecności kwasu siarkowego, nitrowania uzyskanego 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbitu za pomocą mieszaniny nitrującej i wyodrębnienia wytworzonego produktu przez wylanie masy ponitracyjnej na mieszaninę wody z lodem, przy czym odwadnianie wodnego roztworu D-sorbitu prowadzi się przez oddestylowywanie z tego roztworu wody pod ciśnieniem $/1-3,5/ \cdot 10^3 \text{ Pa}$, a dehydratację prowadzi się w temperaturze $105-135^\circ\text{C}$ w obecności czystego kwasu siarkowego 96%, użytego w ilości $/0,1-10/ \cdot 10^{-3} \text{ kg}$ na 1 kg 100% D-sorbitu, po czym wyodrębnia się uzyskany 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbit przez destylację frakcjonowaną pod ciśnieniem $/1-3,5/ \cdot 10^3 \text{ Pa}$, zbierając frakcję w temperaturze powyżej 170°C , korzystnie w granicach $200-250^\circ\text{C}$, którą podaje się bezpośrednio, w temperaturze -2 do $+2^\circ\text{C}$ działaniu mieszaniny kwasów azotowego i siarkowego w stosunku wagowym 80-90 : 20-10 i wyodrębnia 2,5-dwuazotan 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbitu przez wylanie masy ponitracyjnej na mieszaninę wody z lodem, rekrytalizację odfiltrowanego i zubożonego do pH 6-7 osadu oraz regenerację produktu z odcieku po krystalizacji według patentu 138011, z n a m i e n n y t y m, że wydzielony z masy ponitracyjnej produkt zneutralizowany rozpuszcza się w rozpuszczalniku organicznym niskowrzącym szczególnie w acetonie lub octanie etylowym, ewentualnie poddaje oczyszczaniu adsorpcyjnemu i odsącza, po czym poddaje ekstrakcji mieszaniną wody z oligosacharydem korzystnie laktozą, przy czym stosunek objętościowy roztworu 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbitu do ekstrahenta nie może być mniejszy niż 1:1 i nie większy niż 8:1, a wydzielony w postaci polikryształów produkt odsącza się lub rozpuszczalnikowy roztwór 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbitu po ewentualnym oczyszczeniu adsorpcyjnym miesza się z zimną wodą w stosunku objętościowym 1:1 - 8:1, odsącza wydzielony osad i ugniata - mieszając z substancją nośnikową będącą oligosacharydem korzystnie laktozą, po czym otrzymany produkt ewentualnie suszy w temperaturze nie przekraczającej temperatury topnienia 2,5-dwuazotanu 1,4:3,6-dwuahydro-D-sorbitu.

2. Sposób według zastrz.1, z n a m i e n n y t y m, że przesącz po procesie ekstrakcji poddaje się destylacji, a odzyskany rozpuszczalnik i oczyszczona pozostałość podestylacyjna zawierająca wodę, laktozę, produkt wyjściowy są stosowane do następnego procesu.

3. Sposób według zastrz.1, z n a m i e n n y t y m, że ekstrahent stanowi układ wody z oligosacharydem w stosunku ilościowym 0,4-5,7 : 1 korzystnie 2:1.