

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

63822

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 30.IX.1967 (P 122 818)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15.X.1971

Kl. 12 p, 9

MKP C 07 d, 91/62

UKD

Współtwórcy wynalazku: Jan Mühlbrod, Tadeusz Lewandowski,
Kazimierz AdamiakWłaściciel patentu: Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Starogard-Gdański
(Polska)

Sposób otrzymywania 2-acetyloamino-1,3,4-tiodiazolo-5-sulfonamidu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania 2-acetyloamino-1,3,4-tiodiazolo-5-sulfonamidu, posiadającego cenne własności terapeutyczne, objawiające się w działaniu diuretycznym i bakterio-
statycznym.

Znane sposoby otrzymywania 2-acetyloamino-1,3,4-tiodiazolo-5-sulfonamidu polegają na chloroutlenianiu 2-acetyloamino-5-merkaptio-1,3,4-tiodiazolu lub jego acylowych pochodnych za pomocą gazo-
wego chloru.

Według opisów patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr nr 2.554.816 i 2.744.907 oraz francuskiego opisu patentowego nr 1.192.912 chloroutlenianie gazowym chlorem prowadzi się w środowisku kwasu octowego, a według austriackiego opisu patentowego nr 201.590 w środowisku wody, w obecności takich katalizatorów jak chlorek żelazowy, chlorek glinowy i innych. Uzyskany 2-acetyloamino-1,3,4-tiodiazolo-5-sulfochlorek poddaje się amidowaniu za pomocą ciekłego amoniaku lub 33% wody amoniakalnej, a wyodrębniony produkt techniczny oczyszcza się poprzez krystalizację z wody.

Wymienione sposoby otrzymywania 2-acetyloamino-1,3,4-tiodiazolo-5-sulfonamidu dają niskie wydajności, ponieważ na skutek nierozpuszczalności 2-acetyloamino-5-merkaptio-1,3,4-tiodiazolu jak i jego acylowych pochodnych w stosowanych środowiskach reakcji, wyjściowy produkt poddawany jest procesowi chloroutleniania w postaci zawiesiny. Ujemną stroną tych metod jest zatem heterofazo-

2

wość procesu chloroutleniania, którego wydajność jest zależna w decydującej mierze od stopnia rozwinięcia powierzchni kontaktowej pomiędzy fazą rozproszoną a pozostałym reagentem. W dotychczasowych sposobach, rozwiniecie powierzchni sub-
stancji chloroutlenianej uzyskuje się sposobami fizycznymi przez mechaniczne jej rozdrobnienie. Stąd też osiągane wydajności nie są zbyt korzystne. Wprawdzie podaje się je jako wysokie, niemniej jednak odnoszą się one przeważnie do produktu nieoczyszczonego (austriacki opis patentowy nr 201.590), podczas gdy straty na krystalizacji końcowej są bardzo znaczne i wynoszą od 20—30%.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że 2-acetyloamino-1,3,4-tiodiazolo-5-sulfonamid można otrzymać z wydajnością około 87% przez działanie gazowym chlorem na sól sodową lub potasową 2-acetyloamino-5-merkaptio-1,3,4-tiodiazolu, rozpuszczoną w wodzie przy nadmiarze środka alkalicznego.

Sól sodową lub potasową 2-acetyloamino-5-merkaptio-1,3,4-tiodiazolu otrzymuje się najkorzystniej przez jego rozpuszczenie w 1—3 molowym wodnym roztworze wodorotlenku sodu lub potasu. Wyjściowe środowisko reakcji, przed wprowadzeniem chloru jest więc silnie alkaliczne o pH = 10. W miarę doprowadzania chloru pH środowiska ulega zmianie, przesuując się z zakresu alkalicznego do kwaśnego o pH = 1, przy równoczesnym wytrącaniu się 2-acetyloamino-1,3,4-tiodiazolo-5-sulfochloru. Optymalna temperatura reakcji wynosi 0—15°C.

Sposób według wynalazku zapewnia wyższą wydajność produktu, ponieważ przeprowadzenie wyjściowej substancji w sól metalu alkalicznego umożliwiło całkowite jej rozpuszczenie w wodzie, co prowadzi do wytworzenia układu jednofazowego, praktycznie o nieograniczonej powierzchni kontaktu z czynnikiem chloroutleniającym. Nadmiar wodorotlenku sodowego lub potasowego jest czynnikiem korzystnie wpływającym na utrzymanie układu homogennego dla substratów reakcji, w czasie jej przebiegu. Podane rozwiązanie eliminuje konieczność nadawania substancji wyjściowej wysokiego stopnia rozdrobnienia, z uwagi na to, iż reakcja zachodzi w roztworze, w wyniku czego uzyskuje się uproszczenie procesu technologicznego.

Po zakończeniu procesu chloroutleniania wyodrębnią się otrzymany 2-acetyloamino-1,3,4-tiodiazolo-5-sulfochlorek i poddaje go amidowaniu za pomocą 15—25% wody amoniakalnej. Otrzymany 2-acetyloamino-1,3,4-tiodiazolo-5-sulfonamid wytrąca się kwasem solnym i oczyszcza w znany sposób.

Niżej przytoczony przykład bliżej wyjaśnia sposób według wynalazku.

Przykład — Do 500 ml wody dodaje się 11,5 g wodorotlenku sodowego lub 16 g wodorotlenku potasowego i 25 g 2-acetyloamino-5-merkaptto-1,3,4-tiodiazolu. Po podgrzaniu do 25—30°C dodaje się 5 g węgla aktywnego i sączy. Przesącz posiadający pH = 10 ochładza się do 0°C i doprowadza gazowy chlor w temperaturze od 0—15°C. Po upływie około 40 minut reakcja jest ukończona a odczyn środowiska posiada pH = 1. Wytrącony osad odsącza się i przemywa wodą, a następnie wprowadza go porcjami podczas mieszania do 220 g 20% wo-

dy amoniakalnej w temperaturze poniżej 28°C. Z kolei dodaje się 0,5 g podsiarczynu sodu oraz 3 g węgla aktywnego i poddaje całość filtracji. Z przesączu wytrąca się za pomocą kwasu solnego techniczny 2-acetyloamino-1,3,4-tiodiazolo-5-sulfonamid. Osad odsącza się, przemywa wodą i otrzymuje po wysuszeniu 35 g technicznego produktu.

Po przekrystalizowaniu go z wody z dodatkiem węgla aktywnego otrzymuje się 27,5 g czystego 2-acetyloamino-1,3,4-tiodiazolo-5-sulfonamidu, o temperaturze topnienia 259°C. Wydajność procesu w odniesieniu do wyjściowej substancji wynosi 86,7%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania 2-acetyloamino-1,3,4-tiodiazolo-5-sulfonamidu przez chloroutlenianie 2-acetyloamino-5-merkaptto-1,3,4-tiodiazolu gazowym chlorem i amidowanie otrzymanego 2-acetyloamino-1,3,4-tiodiazolo-5-sulfochlorku za pomocą wody amoniakalnej, **znamienny tym**, że 2-acetyloamino-5-merkaptto-1,3,4-tiodiazol przeprowadza się w sól sodową lub potasową 2-acetyloamino-5-merkaptto-1,3,4-tiodiazolu działaniem wodnego roztworu wodorotlenku sodowego lub potasowego, przy czym pH środowiska doprowadza się do wartości 10, a następnie roztwór wysycy się gazowym chlorem w wyniku czego w miarę przebiegu procesu środowisko reakcji zmienia swój odczyn w zakresie od pH = 10 do pH = 1 z jednoczesnym wydzielaniem się 2-acetyloamino-1,3,4-tiodiazolo-5-sulfochlorku, który następnie amiduje się za pomocą 15—25% wody amoniakalnej do 2-acetyloamino-1,3,4-tiodiazolo-5-sulfonamidu, który wytrąca się z roztworu w znany sposób działaniem kwasu solnego.