

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

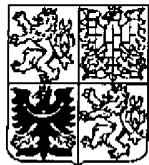
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1723-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21. 11. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.12.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/566979**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 09. 98**
(Věstník č. 9/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/18761**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/20828**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 253/065

(71) Přihlášovatel:

SANOFI, Paris Cedex, FR;

(72) Původce:

Phillion Richard, Pottstawn, PA, US;

(74) Zástupce:

**Koreček Ivan JUDr., Na baště sv. Jiří 9,
Praha 6, 16041;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy 3-amino-1,2,4-benzotri-
azindioxidu**

(57) Anotace:

Způsob výroby 3-amino-1,2,4-benzotriazin
1,4-dioxidu reakcí benzofurazan-1 oxidu s ky-
anamidem sodným za homogenních podmí-
nek, s následným umožněním krystalizace v
tlumícím roztoku. V preferované formě tento
proces zahrnuje reakci benzofurazan-1 oxidu
s kyanamidem a hydroxidem sodným za ho-
mogenních podmínek, s následným čištěním
ve směsi acetonu a kyseliny octové.

CZ 1723-98 A3

JUDr. Ivan KOREČEK

Advokátní a patentová kancelář
160 00 Praha 6, Na baště sv. Jiří 9
P.O. BOX 275, 160 41 Praha 6
Česká republika

Způsob přípravy 3-amino-1,2,4-benzotriazindioxidu

Oblast techniky

Tento vynález se týká způsobu přípravy 3-amino-1,2,4-benzotriazindioxidu (nadále je někdy označován jako tirapazamin) o vysoké čistotě pro systematické podávání při léčení rakovinných nádorů u savců.

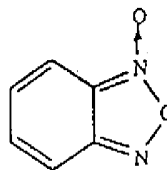
Dosavadní stav techniky

Tirapazamin je známou sloučeninou, která je uváděna v rámci patentu USA č. 3,868,371 jako mikrobiální látka a v patentu USA č. 3,957,779 jsou tirapazamin a sloučeniny na jeho bázi popisovány jako prostředky používané na podporu růstu při pěstování jatečných zvířat jako jsou dobytek, prasata a drůbež. Tirapazamin je také slibným lékem při léčení rakovinným nádorům u savců, jak bylo popsáno ve WO 91/04028, jehož popis je zde zahrnutý prostřednictvím odkazů. Při systematickém užívání tirapazaminu je důležité, aby sloučenina byla vysoce čistěná tak, aby dosáhla své žádoucí protirakovinné aktivity bez jakýchkoliv vedlejších účinků, které vznikají díky nečistotám, které mohou zůstat ve sloučenině z výroby.

Způsob přípravy tirapazaminu je popsán v Angew. Chem. 84, 1061 (1972) a v patentu USA č. 3,868,371, a to následujícím způsobem.

 $\text{Na}_2\text{N}-\text{C}\equiv\text{N}$

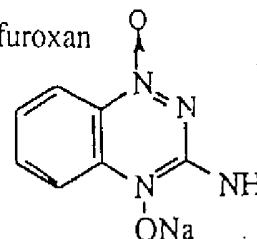
reaguje s



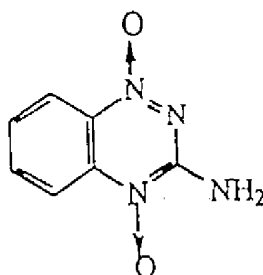
(kyanamid sodný)

benzofuroxan

za přítomnosti $\frac{\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}}{\text{NaOH}}$ a vznikne sodná sůl



která je při acidifikaci kyselinou octovou přeměněna na 3-amino-1,2,4-benzotriazindioxid



1,4 -

Podrobnosti tohoto procesu jsou reprodukovány dále.

Do suspenze 13,6 g (0,1 mol) benzofuroxanu ve směsi 40 ml methanolu a 40 ml vody je přidáno po částech při 20°C 17,2 g (0,2 mol) kyanamidu sodného. V průběhu přidávání teplota stoupá na 50°C - 60°C a roztok přijímá modrofialovou barvu. Dalších 40 minut je roztok míchán při teplotě přibližně 60°C a sraženina, která se odděluje, je pomocí filtrace poté odstraněna z matečného louhu, který je zachycen a dále zpracován. Sraženina je rozpuštěna ve vodě, roztok je filtrován a filtrát je acidifikován kyselinou octovou, načež se oddělí 12,5 g 3-amino-1,2,4-benzotriazin-1,4-di-n-oxidu (71% teoretické hodnoty) ve formě červenavězlatých krystalů, které tají, za rozkladu, při teplotě 220°C. Při acidifikaci matečného louhu kyselinou octovou se získá dalších 3,2 g (18% teoretické hodnoty) 3-amino-1,2,4-benzotriazinu a po rekrystalizaci z dimethylformamidu tento materiál taje, za rozkladu, při teplotě 220°C. Celkový výtěžek představuje 89% teoretické hodnoty.

Nyní jsem objevil zdokonalený způsob výroby 3-amino-1,2,4-benzotriazin 1,4 -dioxidu.

Podstata vynálezu

Způsob přípravy 3-amino-1,2,4-benzotriazin 1,4-dioxidu zahrnuje tyto následující kroky:

- a) rozpuštění benzofurazan-1 oxidu v dimethylsulfoxidu, a to v molárním poměru 1 ku 3;
- b) rozpuštění kyanamidu sodného ve vodě v molárním poměru 3 ku 2 v reakční baňce;
- c) přidání roztoku benzofurazan-1 oxidu do roztoku kyanamidu sodného při teplotě přibližně od 55°C do 65°C, preferovaně při teplotě přibližně 60°C, abychom získali sodnou sůl 3-amino-1,2,4-benzotriazin 1,4-dioxidu ve formě sraženiny;
- d) zachycení sraženiny pomocí filtrace;
- e) suspendování filtrátu ve vodě v objemu přibližně 1 ku 6;

f) přidání methansulfonové kyseliny v ekvivalentním množství asi 3,5 mol do suspendovaného filtrátu a získání roztoku;

g) filtrace roztoku, abychom z něho odstranily kyselé nerozpustné nečistoty;

h) vložení přefiltrovaného roztoku do tlumícího roztoku, který obsahuje nadbytek octanu sodného;

i) umožnění krystalizace, při které se začnou tvořit krystalické částice, z nichž více než 90 % má velikost částic menší než 190 nm;

j) filtrace a propírání krystalických částic vodou;

k) vložení promytých krystalických částic zpět do uvedené reakční baňky a smíchání s přibližně pěti objemy vody; a

l) filtrace krystalických částic a jejich proplachování acetonem, abychom získali vyčištěný 3-amino-1,2,4-benzotriazin 1,4-dioxid.

Vyčištěný produkt může být vysoušen při teplotě přibližně 50°C až 60°C a homogenizován prosíváním skrz síto z nerezavějící oceli č. 10, aby byl poté připraven pro užívání ve formě pevných perorálních farmaceutických přípravků, jako jsou měkké želatinové kapsle.

Preferovaná forma vynálezu představuje způsob přípravy 3-amino-1,2,4-benzotriazin 1,4-dioxidu zahrnující následující kroky:

a) přidání roztoku benzofurazan-1 oxidu v dimethylsulfoxidu v molárním poměru 1 ku 3 do vodného roztoku kyanamidu a hydroxidu sodného, který má molární poměr 3 ku 6, při teplotě přibližně od 55°C do 65°C, abychom získali sodnou sůl 3-amino-1,2,4-benzotriazin 1,4-dioxidu ve formě částečné suspenze/roztoku;

b) zředění částečné suspenze/roztoku vodou v objemovém poměru přibližně 1 ku 6 a získání roztoku, který obsahuje zásadité nerozpustné nečistoty;

c) filtrace roztoku, abychom odstranili tyto zásadité nerozpustné nečistoty;

d) neutralizace roztoku mírným nadbytkem ledové kyseliny octové a získání nečištěné krystalické směsi;

e) ochlazení krystalické směsi a zachycení pevných částí pomocí filtrace ve formě vlhkého koláče;

f) přidání, za stálého míchání, směsi acetonu a kyseliny octové v poměru přibližně 88:12;

g) zachycení krystalických částí pomocí filtrace a jejich proplachování směsí acetonu a kyseliny octové v poměru přibližně 88:12, následuje proplachování vodou;

h) přidání přibližně pěti objemů vody ke krystalickým částicím a získání suspenze;

i) acidifikace suspenze pomocí kyseliny methansulfonové v ekvivalentním poměru 3,5-mol;

j) zachycení suspendovaných krystalických částic pomocí filtrace, jejich vložení do dobře promíchaného zředěného roztoku octanu sodného a umožnění mikrokrytalizace, kdy se vytvoří částice o průměrné velikosti menší než 190 nm; a

k) zachycení mikrokrytalických částic pomocí filtrace a jejich proplachování vodou, poté proplachování acetonem, abychom získali vyčištěný 3-amino-1,2,4-benzotriazin 1,4-dioxid.

Vyčištěný produkt může být vysoušen přibližně při teplotě 50°C až 60°C a homogenizován prosíváním skrz síto z nerezavějící oceli č. 10, aby byl poté připraven pro užívání ve formě pevných perorálních farmaceutických přípravků, jako jsou měkké želatinové kapsle. Pokud se objeví agregace, je nutno použít v procesu podle tohoto vynálezu úpravu drcením, aby byla zajištěna homogenita mikrokrytalických částic před jejich vložení do měkkých želatinových kapslí. Drcení by mělo probíhat na nízkoenergetickém drticím zařízení, aby se předešlo velkým nárazům a problémům s teplotou.

Podrobný popis vynálezu

Tirapazamin je silně účinným cytotoxickým činidlem, u kterého se ukázala zvýšená toxicita a selektivita vůči hypoxickým buňkám, které existují v rakovinných nádorech. Jeho účinnost byla sledována jak u parenterálních přípravků, tak u perorálních přípravků v tuhé formě.

Jedním z cílů tohoto vynálezu je poskytnout tirapazamin s takovou velikostí částic, která je vhodná pro perorální pevné přípravky bez nutnosti snížit velikost částic následně po syntéze tirapazaminu.

Abychom získali vysoce čistý tirapazamin, který by bylo možno použít v těchto farmaceutických přípravcích, byly prováděny rozsáhlé studie toho, jak zlepšit způsob přípravy a výsledný produkt, které byly zveřejněny v Angew. Chem. 84, 1061 (1972) a v patentu USA č. 3,868,371, jak je popsáno dále.

Příklady provedení vynálezu

Heterogenní reakční podmínky

Příklad 1

Proces popsaný prostřednictvím odkazů byl opakován s modifikacemi tak, jak je popsáno u příkladů 1 - 4.

Heterogenní reakce jednoho molu benzofurazan-1 oxidu se třemi moly kyanamidu sodného v 50% vodném roztoku methanolu je bezprostředně exotermická. Podle uvedených odkazů je preferovaným pořadím suspendovat benzofurazan-1 oxid a dva moly kyanamidu sodného ve vodném methanolu. Po několika minutách byl do reakční směsi přidán další mol kyanamidu sodného. Krátce poté se přechodná sodná sůl srazila ve formě černo-fialové máslové pevné hmoty. Mokrý hmotu se obtížně přenášela z běžné reakční baňky a filtrace byla pomalá a obtížná. Nečištěná sraženina byla rozpuštěna ve vodě a filtrována tak, aby byly odstraněny zásadité nerozpustné nečistoty. Filtrát byl acidifikován kyselinou octovou a produkt byl izolován jako oranžově zabarvená pevná látka: produkt byl rozpuštěn přibližně v 10 objemech kyseliny octové při 80°C, ale krystalizoval až poté, kdy byl zkoncentrován, nebo alternativně rozředěn rozpouštědlem s menší polaritou.

Příklad 2

Zde byl použitý stejný způsob jako u příkladu 1, s výjimkou toho, že přechodná černo-fialová máslová tuhá hmotu byla rozpuštěna a

acidifikována bez filtrace. Výtěžek byl vysoký, ale prostřednictvím TLC byla zjištěna nečistota, kterou šlo velmi obtížně odstranit pomocí chromatografie. Nečistota byla izolována bleskovou chromatografií a identifikována jako fenazin 1,5-di-n-oxid. Tato sloučenina je nejhojnějším vedlejším produktem při reakci a vzniká při samovolné kondenzaci benzofurazan-1 oxidu.

Příklad 3

Bylo postupováno podle způsobu u příkladu 1, s výjimkou toho, že 2 moly benzofurazan-1 oxidu reagovaly se 6 moly kyanamidu sodného, a byl získán nečištěný produkt. Po přidání dvou roztoků nastala silná exotermická reakce doprovázená uvolněním plynu. Výtěžek po zpracování byl snížen na 22%.

Příklad 4

Bylo postupováno podle způsobu u příkladu 1, s výjimkou toho, že 1,2 mol benzofurazan-1 oxidu reagovalo s 3,6 moly kyanamidu sodného a byl získán nečištěný produkt. Po zachycení byl sražený nečištěný produkt suspendován ve vodě a byl přidáván 35% hydroxid sodný, dokud se nevytvořil roztok. Roztok by přefiltrován a acidifikován kyselinou octovou a byl získán krystalický produkt. Bylo zjištěno, že produkt obsahuje nečistotu, mono-n-oxid fenazinu. Produkt také obsahoval vločky, které bylo možno odstranit pouze filtrací z kyseliny octové při teplotě 85°C. Jako vážný nedostatek se ukázala manipulace s horkým roztokem cytotoxického činidla.

Aby bylo možno eliminovat nedostatky a nežádoucí rysy procesu prováděného podle odkazů a takto získaného finálního produktu, byly prováděny závažné studie zabývající se výběrem nejlepších experimentálních podmínek a reagenčního činidla pro využití ve zdokonaleném procesu přípravy.

Homogenní reakční podmínky

1. Rozpouštědlo

Charakteristiky rozpustnosti reagenčních činidel omezovaly výběr rozpouštědla pro provádění pokusů za homogenních reakčních podmínek. Benzofurazan-1 oxid je dobře rozpustný v nepolárních rozpouštědlech jako jsou toluen nebo ethylacetát. Mnohem hůře je rozpustný v isopropanolu nebo methanolu. Nicméně je dobře rozpustný v polárních aprotických rozpouštědlech, jako je dimethylformamid, n-methylpyrrolidinon nebo dimethylsulfoxid (DMSO). Jeden mol benzofurazanu-1 oxidu se rychle endotermicky rozpouští ve třech objemech DMSO za pokojové teploty.

Kyanamid sodný není rozpustný v organických rozpouštědlech, ale exotermicky se rozpouští ve vodě. Tři moly lze rozpustit ve dvou objemech vody a získáme kyanamid sodný, který je v rovnováze s hydroxidem sodným.

Silně leptavé reakční prostředí bylo limitujícím faktorem při volbě rozpouštědla pro benzofurazan-1 oxid. Přednost dostal dimethylsulfoxid před dimethylformamidem díky své prokázané stabilitě v silné zásadě.

2. Režim přidávání

Běžné přidávání bylo definováno jako přidávání roztoku benzofurazan-1 oxidu v DMSO do roztoku nadbytečného kyanamidu sodného ve vodě. Při jednom pokusu, kdy byl vodný roztok kyanamidu sodného přidáván do roztoku benzofurazan-1 oxidu v methanolu, byl zjištěn nízký výtěžek produktu a jako hlavní vedlejší produkt z této reakce byl identifikován fenazin mono-n-oxide. Za podmínek, kdy je přítomen nadbytek benzofurazan-1 oxidu, jako při opačném přidávání, je upřednostňována tvorba vedlejších produktů na bázi fenazinu.

3. Stechiometrie

Podle literatury (Angew. Chem. Int.Ed., Sv. 11 (1972) 1009 a na základě našeho výzkumu, kdy jsme používali heterogenní reakční

podmínky, vyžaduje příprava tirapazaminu 3 ekvivalenty kyanamidu sodného na každý ekvivalent benzofurazan-1 oxidu. Při jednom pokusu reagoval jeden molární ekvivalent s 2 molárními ekvivalenty za homogenních podmínek a byl získán 26% výtěžek výchozího benzofurazan-1 oxidu. Tepelná stabilita vodných roztoků kyanamidu sodného je dobře známa, ale je také známo, že při zvýšených teplotách dochází k hydrolýze na kyanatan a k uvolnění amonia. Je také známo, že kyanamid polymerizuje na dimerové druhy a na ve vodě nerozpustný trimer, melamin.

— Proběhlo několik homogenních reakcí za použití kyanamidu a benzofurazan-1 oxidu v DMSO a ve vodě. Tvorba produktu byla srovnatelná s kyanamidem sodným, ale pouze při použití třech molů kyanamidu a šesti molů hydroxidu sodného.

4. Teplota

Při standardních reakčních podmínkách je roztok benzofurazan-1 oxidu v DMSO při pokojové teplotě přidáván do roztoku kyanamidu sodného ve vodě. Výtěžek produktu byl optimální, pokud byla teplota roztoku kyanamidu sodného během přidávání udržována mezi 55°C - 60°C. Za této teploty proběhla reakce rychle a nebyla pozorována žádná viditelná exotermická reakce. Při jednom pokusu, kdy teplota byla udržována při 34°C - 40°C měl výchozí benzofurazan-1 oxid výtěžek 40 %. Podrobnosti tohoto pokusu a dalších pokusů, které prokázaly reprodukovatelnost při optimální reakční teplotě jsou uvedeny v Tabulce 1.

TABULKA 1

Kód	Molý A*	Moly B*	Reakční teplota	Nečištěný výtěžek	Počátek výnosu
1736-051	1	3	34-40	38%	40%
1736-049	1	3	60-95	48%	
1736-054	0,1	0,2	58-60	31%	29%
1736-052	1	3	55-60	65%	
1736-057	1	3	58-62	65%	
1736-061	1	3	56-58	56%	

A* = benzofurazan-1 oxid.

B* = kyanamid sodný

5. Poměr rozpouštědla

Většina pokusů proběhla při poměru DMSO/voda přibližně 1 ku 1. Při jednom pokusu, kde byl použitý poměr DMSO/voda 1 ku 2, byl zaznamenán mírně vyšší výtěžek výchozího benzofurazan-1 oxidu a výtěžek tirapazaminu byl podle toho odpovídajícím způsobem nižší. Většina reakcí probíhala na základě poměru objemu benzofurazan-1 oxidu k váze 7 ku 1.

Když byl DMSO nahrazen rozpouštědly jako jsou isopropanol nebo THF, reakce dala převážně výchozí materiál, dokonce i po prodlouženém zahřívání.

6. Krystalizace

Vyčištění nečištěného tirapazaminu bylo dosaženo rozpouštěním nečištěného tirapazaminu v 9 objemech kyseliny octové při teplotě 80°C - 90°C. Směs byla poté filtrována, aby se odstranily nerozpustné nečistoty a filtrát byl koncentrován za podmínek částečného vakua na jednu polovinu původního objemu při teplotě 60°C. To, že nedošlo ke krystalizaci z kyseliny octové nebo kyselých roztoků, neustále vedlo k problémům s vločkami. Identifikace vloček nebyla provedena. Filtrace vločkovitých roztoků dala pouze skvrnu na filtračním papírku a množství pevných látek nedostatečné k tomu, aby mohly být charakterizovány pomocí běžných spektroskopických metod.

Aby bylo možno se vyhnout destilaci, lze připravit koncentrovanější roztoky při teplotě 106°C z 6 objemů kyseliny octové. Ačkoliv je to proveditelné, bylo to považováno za potenciální riziko.

Byly připraveny suspenze obsahující 9 g tirapazaminu v 50 ml vody a tři kyseliny (methansulfonová, sírová a chlorovodíková) byly vybrány, aby prověřily jejich příslušnou rozpustnost. Roztok kyseliny methansulfonové se ukázal jako nejslibnější a po neutralizaci hydroxidem sodným byla izolována volná zásada. Krystaly z tohoto procesu byly prověřeny z hlediska velikosti částic a nesplnily danou specifikaci, kdy platí, že 90 % < 190 nm.

Exotermická reakce z neutralizace hydroxidem sodným zabránila rychlému přidávání, které je považováno za nezbytné pro vytvoření krystalů s požadovanou velikostí částic. Tento problém byl řešen prudkým ochlazením kyselého roztoku ve studeném tlumícím roztoku octanu sodného, který zmírnil exotermickou reakci a umožnil velmi rychlé přidávání. Krystaly získané tímto způsobem splnily danou specifikaci pro velikost částic. Výtěžky a prvotní prověření pomocí TLC a HPCL poskytly profil nečistot velmi podobný jako byl ten získaný z kyseliny octové. Mnohem důležitější bylo, že nebyla zjištěna žádná stopa po vločkách z roztoků kyseliny octové, které byly ponechány stát přes celou noc.

Při použití homogenních reakčních parametrů získaných ze studií byl tirapazamin připraven tak, jak je popsáno v příkladu 5.

Příklad 5

Proběhlo sedm reakcí s množstvím benzofurazan-1 oxidu pohybujičím se v rozmezí od jednoho, dvou a tří molů a s odpovídajícím množstvím tří, šesti a devíti molů kyanamidu sodného, jak je vidět v Tabulce 2.

Roztok benzofurazan-1 oxidu v dimethylsulfoxidu v molárním poměru 1 ku 3 byl přidáván do vodného roztoku kyanamidu sodného mající molární poměr 3 ku 2 při teplotě přibližně 60°C, který byl umístěn v reakční nádobě. Doba přidávání se lišila od 8 do 34 minut a sodná sůl produktu se srazila několik minut poté, co bylo dokončeno přidávání. Sraženina byla odstraněna filtrací a byla suspendována ve vodě v objemovém poměru přibližně 1 ku 6. Suspenze obsahuje zásaditý nerozpustný materiál a proto je filtrována, aby tento nerozpustný materiál byl odstraněn. Do suspenze bylo přidáno asi 3,5 mol ekvivalentů kyseliny methansulfonové, při pokojové teplotě. Teplota vzrostla na přibližně 45°C a teplý roztok byl přefiltrován, aby se odstranily kyselé nerozpustné nečistoty. Filtrát byl poté vložen do

tlumicího roztoku, který obsahoval nadbytek octanu sodného. Objevila se rychlá krystalizace, kdy 90% krystalů mělo velikost částic menší než 190 nm. Krystalické částice byly přefiltrovány a dobře promyty vodou. Krystalické částice, ve formě vlhkého koláče, byly vloženy zpět do reakční nádoby a smíchány s přibližně pěti objemy vody. Po promytí byly pevné látky přefiltrovány a propláchnuty acetonem. Výsledkem byl vyčištěný tirapazamin. Vyčištěný materiál byl vysoušen tři dny při teplotě přibližně 50°C až 60°C. Suchá pevná látka byla homogenizována tak, že byla prosívána přes nerezavějící ocelové síto č. 10.

Výtěžek a výsledky zkoušek jsou uvedeny v Tabulce 2.

TABULKA 2

Kód	Moly A*	Moly B*	Nečištěný výnos	Výtěžek	ETI	LOD	Zkouška
1736-077	1	3	123 g	69%	0,18	2,6	92,7%
1736-078	2	6	241 g	68%	0,15	3,2	94,5%
1736-080	2	6	224 g	63%	0,14	5,4	98,5%
1736-082	2	6	247 g	69%	0,92	5,5	93,1%
1736-084	2	6	246 g	69%	0,79	8,2	91,8%
1736-086	3	9	318 g	60%	0,82	2,3	92,4%
1736-088*	1	3	116 g	65%	0,91	0,7	96,2%

A* = benzofurazan-1 oxid.

B* = kyanamid sodný

Proces byl úspěšně opakován v měřítku 4 a 15 molů, kdy byla takto získána kilová množství tirapazaminu v čisté formě. Proces splňuje kritéria bezpečnosti a reprodukovatelnosti. Takto vyrobený produkt v krystalické formě má velikost částic v řádu nanometrů, což je nezbytné pro tuhé perorální prostředky používané při léčení rakovinných nádorů.

Proces podle tohoto vynálezu ve své preferované formě je uveden v popisu příkladů 6 a 7.

Příklad 6

Do vodného roztoku, který obsahuje přibližně 6 molů hydroxidu sodného byly při teplotě 20°C - 30°C přidávány přibližně tři moly kyanamidu. Směs byla asi hodinu míchána při pokojové teplotě a poté zahřátá na 60°C. Roztok obsahující jeden mol benzofurazan-1 oxidu (vypočteno na bázi suché hmotnosti) v dimethylsulfoxidu byl přidáván do zásadité směsi kyanamidu po dobu 10 - 20 minut. Na konci přidávání se vyvinula exotermická reakce, která byla chlazením udržena pod 75°C. Směs byla rozředěna deionizovanou vodou a nerozpustné, vedlejší produkty byly odstraněny filtrací při teplotě přibližně 45°C. Kombinovaný filtrát a smáčecí látky byly acidifikovány ledovou kyselinou octovou. Krystalická směs byla ochlazená a pevné látky byly zachyceny filtrací. Koláč byl proplachován deionizovanou vodou a vlhké tuhé látky byly přeneseny do čisté reakční nádoby.

Vlhké pevné látky byly zředěny směsí acetonu a kyseliny octové v přibližném poměru 88:12. Směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu asi 30 minut. Pevné látky byly zachyceny filtrací. Koláč byl také proplachován roztokem acetonu a kyseliny octové (v poměru 88:12) a poté deionizovanou vodou. Vlhký koláč byl přenesen do čisté reakční nádoby.

Konečné vyčištění

Vlhké tuhé látky byly zředěny deionizovanou vodou a suspenze byla acidifikována zředěnou kyselinou methansulfonovou. Směs byla ošetřena dřevěným uhlím a několik minut míchána při teplotě přibližně 45°C. Směs byla přefiltrována teplá a ošetření dřevěným uhlím se opakovalo podruhé. Po filtraci byl teplý filtrát naplněn do dobře promíchaného studeného roztoku zředěného acetátu sodného. Pevné látky byly zachyceny filtrací. Koláč byl proplachován deionizovanou vodou a poté acetonem. Krystalické pevné látky byly vakuově vysušeny při teplotě přibližně 55°C a výsledkem byl čistý produkt.

Celkový výtěžek byl asi 40 - 50 % teoretické hodnoty.

Příklad 7

Tento příklad popisuje způsob výroby velké dávky množství 1,2,4-benzotriazin-3-amino 1,4-dioxidu.

50 galonový reaktor (K-7) byl vyčištěn dusíkem a naplněn 17,9 l deionizované vody a 11,9 kg (297 mol) zrn hydroxidu sodného. Pro kontrolu exotermické reakce bylo použito chlazení. Směs byla míchána dokud nevznikl čistý roztok a poté byla ochlazená na 15°C - 25°C. Roztok byl naplněn 6,3 kg (150 mol) kyanamidu a míchán 1 hodinu při teplotě 20°C - 30°C. Mezitím byl jiný kotel (K-5) naplněn 7,4 kg vlhkého benzofurazan-1 oxidu (7,0 kg vypočítáno na suché bázi) (50 mol) a 25,5 kg dimethylsulfoxidu. Směs byla míchána při zahřívání na teplotu 20°C - 30°C po dobu 50 minut.

Roztok kyanamidu (K-7) byl zahříván na 60°C. Benzofurazan-1 oxid (K-5) byl převáděn skrz přímý filtr s výměnnou vložkou do roztoku kyanamidu po dobu přibližně 20 minut. Reakční směs byla při ochlazování míchána po dobu dalších 20 minut a teplota nepřesáhla 71°C. Do reakce byla postupně přidávána deionizovaná voda (50 l). Směs byla ochlazená na teplotu 44°C a nerozpustné vedlejší produkty byly odstraněny skrz přímý filtr s výměnnou vložkou, který vypouštěl filtrát do 50 galonového reaktoru (K-8). Filtrát byl acidifikován přidáním 19,9 kg (332 mol) kyseliny octové. Směs byla ochlazená na 22°C a míchání pokračovalo 1 hodinu. Pevné látky byly zachyceny filtrací. Reaktor (K-8) byl proplachován 17,3 l deionizované vody a aplikován na filtrační koláč. Vlhký koláč byl přenesen do 50 galonového reaktoru (K-8).

Byl připraven roztok obsahující 34,9 kg acetonu a 6,0 kg kyseliny octové a přidán k nečištěným pevným látkám v K-8. Směs byla míchána při teplotě 25°C po dobu 3 hodin a pevné látky byly zachyceny filtrací. Koláč byl proplachován roztokem obsahujícím 10,4 kg acetonu a 1,8 kg

kyseliny octové. Reaktor (K-8) byl naplněn 15,0 l deionizované vody a byl použitý k promytí koláče. Nevyčištěný vlhký koláč byl použitý pro finálního čištění.

50 galonový reaktor (K-8) byl naplněn 11,6 kg (141,5 mol) bezvodého octanu sodného a 61,5 l deionizované vody. Směs byla míchána a čistý roztok byl ochlazen na 10 - 20°C.

Mezitím byl 30 galonový reaktor (K-11) vyčištěn dusíkem a naplněn 35,9 l deionizované vody a 7,7 kg nečištěného vlhkého tirapazaminu. Suspenze byla míchána po dobu 20 minut a 10,0 kg (102 mol) kyseliny methansulfonové bylo přidáváno po dobu několika minut. Teplota byla upravena na 40°C - 45°C a do tmavého roztoku bylo přidáno 0,2 kg aktivního dřevěného uhlí a 0,2 kg vloček solka. Směs kolovala skrz přímý filtr a byly odstraněny pevné látky. Ošetření aktivním dřevěným uhlím a vločkami solka bylo opakováno podruhé. Filtrát koloval skrz leštící filtr a rychle byl naplněn do studeného roztoku octanu sodného (K-8). Směs byla míchána a ochlazována asi 1,5 hodiny a pevné látky byly zachyceny filtrací při teplotě 10°C. Deionizovaná voda (34 kg) naplněná do reaktoru (K-8) byla použita k promytí filtračního koláče. Koláč byl naposledy propláchnutý 17,9 kg acetonu a vakuově vysoušen při 55°C-60°C po dobu 43 hodin. Váha čistého produktu byla 3,41 Kg (37,2% výtěžku teoretické hodnoty).

Po popisu vynálezu s odkazem na jeho preferované formy je jasné, že těm, kteří mají zkušenosti v oboru, budou zřejmé modifikace v rámci vynálezu.

19.05.98

JUDr. Ivan KOREČEK
Advokátní a patentová kancelář
160 00 Praha 6, Na baště sv. Jiří 9
P.O. BOX 275, 160 41 Praha 6
Česká republika

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy 3-amino-1,2,4-benzotriazin 1,4-dioxidu zahrnující následující kroky:

a) přidání roztoku benzofurazan-1 oxidu v dimethylsulfoxidu v molárním poměru 1 ku 3 do roztoku kyanamidu sodného ve vodě v molárním poměru 3 ku 2, který se nachází v reakční nádobě při teplotě přibližně od 55°C do 65°C a získání sodné soli 3-amino-1,2,4-benzotriazin 1,4-dioxidu jako sraženiny;

b) odstranění sraženiny a její suspendování v nadbytečné vodě;

c) přidání asi 3,5 mol ekvivalentu kyseliny methansulfonové do suspenze a získání roztoku;

d) filtrace roztoku a odstranění kyselých nerozpustných nečistot z tohoto roztoku;

e) vložení přefiltrovaného roztoku do tlumícího roztoku, který obsahuje nadbytek octanu sodného a umožnění krystalizace;

f) filtrace a propírání krystalických částic vodou;

g) vložení promytých krystalických částic zpět do uvedené reakční nádoby a zamíchání s přibližně pěti objemy vody; a

h) filtrace krystalických částic a jejich proplachování acetonem a získání vyčištěného 3-amino-1,2,4-benzotriazin 1,4-dioxidu.

2. Způsob podle patentového nároku 1, který dále zahrnuje: vysušení a homogenizaci vyčištěného 3-amino-1,2,4-benzotriazin 1,4-dioxidu.

3. Způsob podle patentového nároku 1, kdy je uvedený benzofurazan-1 oxid přidáván do uvedeného roztoku kyanamidu sodného při teplotě přibližně 60°C.

4. Způsob podle patentového nároku 1, kde v kroku (b) je filtrát suspendován ve vodě v objemovém poměru 1 ku 6.

5. 3-amino-1,2,4-benzotriazin 1,4-dioxid ve formě krystalických částic, které mají velikost menší než 190 nm, vyrobený na základě způsobu podle patentového nároku 1.

6. Způsob přípravy 3-amino-1,2,4-benzotriazin 1,4-dioxidu zahrnující následující kroky:

a) přidání roztoku benzofurazan-1 oxidu v dimethylsulfoxidu v molárním poměru 1 ku 3 do vodného roztoku kyanamidu a hydroxidu sodného, který má molární poměr 3 ku 6, při teplotě přibližně od 55°C do 65°C a získání sodné soli 3-amino-1,2,4-benzotriazin 1,4-dioxidu ve formě částečné suspenze /roztoku;

b) zředění částečné suspenze/roztoku vodou v objemovém poměru přibližně 1 ku 6 a získání roztoku, který obsahuje zásadité nerozpustné nečistoty;

c) filtrace roztoku kvůli odstranění zásaditých nerozpustných nečistot;

d) neutralizace roztoku mírným nadbytkem ledové kyseliny octové a získání nečištěné krystalické směsi;

e) ochlazení krystalické směsi a zachycení pevných částic pomocí filtrace ve formě vlhkého koláče;

f) přidání, za stálého míchání, směsi acetonu a kyseliny octové v poměru přibližně 88:12;

g) zachycení krystalických částic pomocí filtrace a jejich proplachování směsí acetonu a kyseliny octové v poměru přibližně 88:12 s následným proplachováním vodou;

h) přidání přibližně pěti objemů vody ke krystalickým částicím a získání suspenze;

i) acidifikace suspenze pomocí kyseliny methansulfonové v ekvivalentním poměru 3,5 mol;

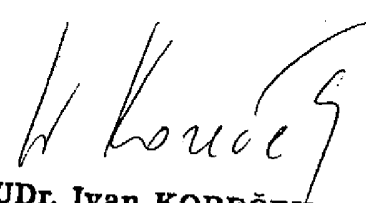
j) zachycení suspendovaných krystalických částic pomocí filtrace, jejich vložení do dobře promíchaného zředěného roztoku octanu sodného a umožnění mikrokrytalizace, kdy se vytvoří částice o průměrné velikosti menší než 190 nm; a

k) zachycení mikrokrytalických částic pomocí filtrace a jejich proplachování vodou, poté proplachování acetonem a získání vyčištěného 3-amino-1,2,4-benzotriazin 1,4-dioxidu.

7. Způsob podle patentového nároku 6, který dále obsahuje vysušení a homogenizaci vyčištěného 3-amino-1,2,4-benzotriazin 1,4-dioxidu.

8. Způsob podle patentového nároku 6, kde uvedený benzofurazan-1 oxid je přidáván k uvedenému roztoku kyanamidu při teplotě přibližně 60°C.

9. 3-amino-1,2,4-benzotriazin 1,4-dioxid ve formě mikrokrytalických částic, který je vyrobený způsobem podle patentového nároku 6.


JUDr. Ivan KOREČEK
Advokátní a patentová kancelář
160 00 Praha 6, Na baště sv. Jiří 9
P.O. BOX 275, 160 41 Praha 6
Česká republika