



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

255 731

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 27 08 86
(21) PV 6254-86.L

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 211/98

(40) Zveřejněno 16 07 87
(45) Vydáno 01 06 89

(75)
Autor vynálezu

MITINKO VOJTĚCH, PRAHA,
VONDŘÁČEK KAREL, ŘEVNICE

(54)

Způsob krystalizace 4-chlor-N-/cis-2,6-di-
methylpiperidino/-3-sulfamoylbenzamidů

Popisuje se krystalizace surového 4-chlor-N-/cis-2,6-dimethylpiperidino/-3-sulfamoylbenzamidů za použití rozpouštědel methanolu a vody ve váhovém poměru methanol : voda = 1 : 1,324 za přítomnosti kyseliny L-askorbové, vhodná pro provozní využití. Látka je velmi účinným diuretikem používaným ve farmacii.

Vynález se týká způsobu krystalizace 4-chlor-N-/cis-2,6-dimethylpiperidino/-3-sulfamoylbenzamidu, který se používá pod generickým názvem Clopamid ve farmacii jako vysoce účinné diuretikum. V literatuře je popsán způsob syntézy této látky. Provádí se tak, že se kondenzuje 1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidin s 4-chlor-3-sulfamoylbenzoylchloridem. Vzniklý surový Clopamid se pak čistí krystalizací. Obvykle se užívá krystalizace ze směsi methanol-voda v poměru 1:1,183, přičemž se ještě při filtraci využívá čistícího účinku aktivního uhlí a křemeliny Hyflo. Výtěžek takto prováděné krystalizace je 68,33% th.

Bylo zjištěno, že určujícím momentem pro výtěžek krystalizace je poměr rozpouštědel methanol-voda. Zvýší-li se množství vody, dojde k jeho vzrůstu, ale jak bylo ověřeno, též k poklesu kvality takto získaného Clopamidu-substance. Tento nedostatek řeší postup podle vynálezu, který umožňuje zvýšení výtěžku na základě změny poměru rozpouštědel methanol-voda při krystalizaci za současného zachování kvality produktu a spočívá v tom, že se suchý surový 4-chlor-N-/cis-2,6-dimethylpiperidino/-3-sulfamoylbenzamid krystalizuje v prostředí směsi rozpouštědel methanol-voda = 1:1,324 za přítomnosti kyseliny L-askorbové. Získá se tak Clopamid-substance ve vyšším výtěžku a ve velmi dobré kvalitě, jak bylo doloženo TC-chromatografií i ostatními analytickými kritérii. Přidávání kyseliny L-askorbové ke krystalizační směsi má dvojnásobně velmi důležitý význam. Především váže látky bazického charakteru, které jsou v surové látce před krystalizací hojně přítomny a jsou zdrojem všech nečistot, které voda v tomto poměru vyloučí. Dále pak udržuje redukční prostředí, které zabráňuje event. oxidacím na molekule produktu i na ostatních látkách /nečistotách/ obsahujících dusíkový atom. Způsob krystalizace je popsán v následujícím příkladu.

Příklad 1

255 731

Do reaktoru se vnese suchý surový 4-chlor-N-/cis-2,6-dimethylpiperidino/-3-sulfamoylbenzamid /18,0kg/, methanol /106,5kg, tj. 135litrů/, kyselina L-askorbová /400gramů/ a vyhřeje se na teplotu zpětného toku. Potom se reaktor hermeticky uzavře a míchá se za přetlaku tak, že teplota uvnitř reaktoru dosáhne 80°C. Pak se obsah přefiltruje pomocí proudu dusíku přes tlakový vyhřívaný filtr, kam bylo předtím nanášeno aktivní uhlí /0,3kg/ a křemelina Hyflo /0,3kg/, do krystalizační uzavřené nádoby, kam se k horkému filtrátu za míchání přidá postupně celkově 141 litrů vody. Po vychlazení na -8 až -10°C po dobu 24 hodin se odcentruje produkt, který se promyje 2x6 litry směsi methanol-voda 1:1 a pak ještě 3x7,5 litry deionizované vody.

Výtěžek 13,1kg Clopamidu substance.

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob krystalizace 4-chlor-N-/cis-2,6-dimethylpiperidino/-3-sulfamoylbenzamidu ze směsi methanol-voda, v přítomnosti aktivního uhlí a křemeliny, vyznačený tím, že se používá methanol a voda v hmotnostním poměru 1:1,324 a krystalizace se provádí v přítomnosti kyseliny L-askorbové.