



Patent dodatkowy
do patentu nr 73 481

Zgłoszono: 10.07.72 (P. 179233)

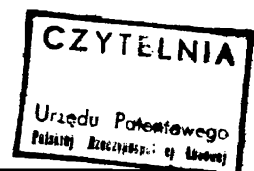
Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 25.09.76

Opis patentowy opublikowano: 15.07.1978

MKP C07d 51/06

Int. Cl.² C07D 237/34



Twórcy wynalazku: Włodzimierz Grabowicz, Jolanta Brulińska

Uprawniony z patentu: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne
„Polfar”, Pabianice (Polska)

Sposób otrzymywania chlorowodorku 1-karboetoksyhydrazyno- -ftalazyny z soli 1-hydrazynoftalazynowej

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania chlorowodorku 1-karboetoksyhydrazynoftalazyny z soli 1-hydrazynoftalazynowej. Chlorowodorek ten o międzynarodowej nazwie Todralazine, a o nazwie polskiej Binazyna, znany jest jako środek leczniczy o właściwościach obniżających ciśnienie krwi.

Znany jest sposób otrzymywania chlorowodorku 1-karboetoksyhydrazynoftalazyny z polskiego opisu patentowego nr 73481, który polega na działaniu na 1 mol chlorowodorku 1-hydrazynoftalazyny, w obecności 1 mola wodorotlenku wapnia, dodanego w postaci rozdrobnionego proszku, zawieszonego w metanolu, 2 molami chloromrówczanu etylu, w temperaturze poniżej wrzenia rozpuszczalnika, z którego otrzymany chlorowodorek 1-karboetoksyhydrazynoftalazyny wyodrębnia się poprzez oddestylowanie metanolu i oczyszcza znanymi sposobami.

Obecnie stwierdzono, że znacznie korzystniejsze wyniki pod względem technologicznym i jakościowym osiąga się jeżeli proces kondensacji chlorowodorku 1-hydrazynoftalazyny z chloromrówczanem etylu, w obecności wodorotlenku wapnia, przeprowadzi się w mieszaninie rozpuszczalników, a zwłaszcza etanolu lub alkoholu wyższego z wodą, w obecności soli nieorganicznych obojętnych lub słabo kwaśnych, a zwłaszcza chlorku wapnia, który wysala jednocześnie w wysokim stopniu otrzymany chlorowodorek co jest uwidocznione na rysunku.

Stwierdzono również, że korzystne wyniki osiąga się jeżeli podaną reakcję kondensacji przeprowadza się w mieszaninie rozpuszczalników zawierającej większą ilość użytego alkoholu od ilości wody przy czym kiedy do mieszaniny roz-

2

puszczalników, zawierającej chlorowodorek 1-hydrazynoftalazyny, zawiesinę wodorotlenku wapnia, chlorek wapnia i/lub chlorek sodu, wlewa się równomiernie, w określonym czasie, niewielki nadmiar molowy chloromrówczanu etylu, zapewniający wytworzenie środowiska kwaśnego o pH poniżej 4. Z roztworu wypada duża ilość chlorowodorku 1-karboetoksyhydrazynoftalazyny, a oddestylowanie alkoholu, w odróżnieniu od znanego sposobu (polski opis patentowy nr 73481), przeprowadza się nie z roztworu macierzystego lecz z odcieków i zwraca go do obiegu procesu. Otrzymany chlorowodorek 1-karboetoksyhydrazynoftalazyny jako alkoholat oczyszcza się za pomocą krystalizacji z roztworu wodnego chlorku wapnia lub/i chlorku sodu. Zaletą wynalazku jest otrzymywanie produktu o wysokiej jakości.

Sposób według wynalazku jest uwidoczniony w poniższych przykładach.

Przykład I: Do kolby trój szyjnej o pojemności 2,5 l, zaopatrzonej w mieszadło, termometr i wkraplacz, dodaje się 100 g (0,508 mola) chlorowodorku 1-hydrazynoftalazyny, wlewa 900 ml 88—90 % (wag.) etanolu, dodaje 39,1 g (0,528 mola) drobno zmielonego wodorotlenku wapnia i przy uruchomionym mieszadle wlewa cienkim strumieniem, w czasie około 10 minut, 116 g (1,07 mola) chloromrówczanu etylu. Mieszanina wykazująca odczyn kwaśny ogrzewa się samoczynnie do temperatury 50—60 °C, którą utrzymuje się przez 2 godziny, pozostawia do powolnego ochłodzenia, dodaje w tym czasie porcjami 100 g stałego, dwuwodnego chlorku wapnia, 10 ml stężonego kwasu solnego i oziębia do 15 °C. Wykryształizowany produkt od-

sąca się pod próżnią, przemywa 4 razy po 25 ml etanolem, przemywki łączy z odciekami, zobojętnia je sodą do pH 3 i oddestylowuje etanol, zwraca go do obiegu procesu, a produkt rozpuszcza w 620 ml wody ogrzanej do temperatury 70–80°C, dodaje 7,5 g węgla aktywnego, miesza 30 minut, sączy pod próżnią, dodaje powoli 180 ml nasyconego, klarownego roztworu chlorku wapnia, nie zawierającego jonów żelaza i gdy próba ochłodzi się do temperatury poniżej 25°C wykrystalizowany monohydrat chlorowodoru 1-karboetoksyhydrazynoftalazyny odsąca się pod próżnią, przemywa 96 % etanolem do zaniku jonów Ca^{++} w przemysłkach badanych za pomocą 0,5 % roztworu siarczanu sodowego. Otrzymany produkt suszy się w temperaturze 40°C, a potem w 60°C. Otrzymuje się około 126 g produktu, co stanowi 86 % wydajności.

Przykład II: Do kolby trójszyjnej o pojemności 2,5 l, zaopatrzonej w mieszadło, termometr i wkraplacz, wlewa się 960 ml 88–90 % (wag.) etanolu, ogrzewa do 30–40°C, wsypuje 40,6 g (1,015 mola) stałego, w łuskach, czystego wodorotlenku sodowego, miesza i gdy wodorotlenek rozpuści się, dodaje się 80 g (0,562 mola) dwuwodnego chlorku wapnia, miesza 1 godzinę, chłodzi do temperatury 20–25°C, zatrzymuje mieszadło, wsypuje do kolby 100 g chlorowodoru 1-hydrazynoftalazyny, uruchamia mieszadło i natychmiast wlewa cienkim strumieniem, w czasie około 10 minut z wkraplacza 116 g chloromrówczanu etylu. Temperatura masy reakcyjnej o odczynie kwaśnym podnosi się samoczynnie do około 55°C i tę temperaturę utrzymuje się przez 2 godziny. Do mieszaniny ochłodzonej samoczynnie do temperatury poniżej 40°C, dodaje się porcjami 70 g stałego, dwuwodnego chlorku wapnia, 10 ml stężonego kwasu solnego i po oziębieniu do temperatury 15°C, oczekaniu 5 godzin wykrystalizowany produkt razem z chlorem sodu odsąca się pod próżnią i przemywa etanolem 96 %. Otrzymuje się około 240 g technicznego produktu,

który rozpuszcza się w 840 ml wody ogrzanej do 80°C, dodaje 5 g węgla aktywnego, miesza przez 30 minut, sączy pod próżnią, do przesącu ochłodzonego samoczynnie do temperatury 30°C, dodaje się porcjami 60 g chlorku sodowego, oziębia do temperatury poniżej 16°C, produkt odsąca pod próżnią, przemywa 4 razy po 25 ml 8–10% roztworem kwasu solnego, następnie 4 razy po 15 ml etanolem 96%. Produkt suszy się jak wyżej. Otrzymuje się około 131 g monohydratu chlorowodoru 1-karboetoksyhydrazynoftalazyny, co stanowi około 90% wydajności.

Przykład III: Do kolby trójszyjnej o pojemności 2,5 l, wlewa się 900 ml lub 960 ml 66 % (wag) izopropanolu i odpowiednio dalej wykonuje się identycznie kondensację, krystalizację i regenerację rozpuszczalnika według przykładu I lub II. Otrzymuje się przybliżone ilości chlorowodoru 1-karboetoksyhydrazynoftalazyny jakie podano w przykładach I i II.

Zastrzeżenia patentowe

20 Sposób otrzymywania chlorowodoru 1-karboetoksyhydrazynoftalazyny przez kondensację 1 mola chlorowodoru 1-hydrazynoftalazyny z 2 moli chloromrówczanu etylu w obecności 1–2 moli wodorotlenku wapnia w środowisku alkoholu w czasie nie krótszym niż 30 minut według patentu Nr 73481, **znamienny tym**, że reakcję kondensacji przeprowadza się w mieszaninie rozpuszczalników, a zwłaszcza etanolu lub alkoholu wyższego z wodą, korzystnie zawierającej większą ilość etanolu lub alkoholu wyższego od ilości wody w obecności soli nieorganicznych obojętnych lub słabo kwaśnych, korzystnie w obecności chlorku wapnia a otrzymany przez wysolenie produkt oczyszcza się za pomocą krystalizacji z wody zawierającej sole nieorganiczne, obojętne lub słabo kwaśne, zwłaszcza chlorek wapnia lub/i chlorek sodu, wymywane z produktu roztworem kwasu solnego i etanolem.

