

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

233413

(11)

(11)

(22) Přihlášeno 05 10 82
(21) (PV 7059-82)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 209/44,
C 07 C 143/78

(40) Zveřejněno 17 07 84

(45) Vydáno 15 08 86

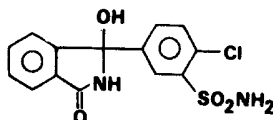
(75)

Autor vynálezu

ŘEHÁK PETR ing., KÖRNER JAROSLAV ing., PINE JIŘÍ PhDr.,
VOVES JÁN ing., ÚSTÍ NAD LABEM

(54) Způsob čištění 2-chlor-5-/1-hydroxy-3-oxo-1-isoindoliny/benzen-sulfonamidu

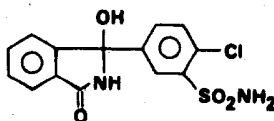
Vynález se týká způsobu čištění
2-chlor-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-isoindoliny)
benzensulfonamidu vzorce I



/I/

klinicky užívaného diuretika, známého pod generickým názvem chlortalidon; tento způsob umožňuje ekonomické zužitkování takových produktů, které obsahují větší množství příměsí, vykazujících při chromatografii na tenké vrstvě (soustava toluen-xylen-dioxan-isopropylalkohol-25% vodný amoniak v poměru 1 : 1 : 3 : 3 : 2) skvrny s vyšší hodnotou retardačního faktoru než má chlortalidon. Podstata způsobu spočívá v tom, že se výchozí surový produkt krystaluje z bezvodé směsi dvou polárních rozpouštědel, ve které jedním rozpouštědlem je alkanol s 1 až 2 atomy uhlíku a druhým je ester kyseliny octové a alkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou ze směsi metanolu a etylacetátu.

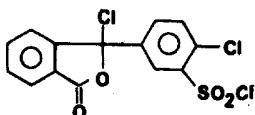
Vynález se týká způsobu čištění 2-chlor-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-isoindoliny)benzensulfonamidu vzorce I



(I),

který se klinicky používá jako diuretikum se specifickým saluretickým účinkem pod názvem chlortalidon.

Dosavadní způsoby výroby chlortalidonu spočívají v působení amoniaku na 3-chlor-3-(4-chlor-3-chlorsulfonyl)ftalid vzorce II



(II),

příčemž se reakce provádí v prostředí primárních, sekundárních nebo terciárních alifatických a alicyklických alkoholů s 3 až 6 atomy uhlíku nebo jejich směsí, popřípadě ve směsi těchto alkoholů s aromatickými uhlovodíky s 3 až 6 atomy uhlíku. Reakční produkt se pak čistí krystalizací z různých rozpouštědel nebo jejich směsí. Nejčastěji se používá alkanolů s 1 až 3 atomy uhlíku, popřípadě jejich směsí s aromatickými uhlovodíky s 6 až 8 atomy uhlíku nebo s chlorovanými alkany s 1 až 2 atomy uhlíku. Chlortalidon lze rovněž čistit ve zředěné nebo ledové kyselině octové, v dioxanu, popřípadě ve vodných roztocích uhličitánů alkalických kovů. Při průmyslové výrobě se chlortalidon čistí krystalizací ze směsi metanolu s toluenem.

Uvedené způsoby čištění jsou vyhovující tehdy (nepřihlíželi se k ekonomickým aspektům a k ovlivňování pracovního prostředí), pokud byl surový chlortalidon získán v poměrně vysoké čistotě. Vyazuje-li surový chlortalidon při chromatografii na tenké vrstvě (soustava toluen-xylen-dioxan-isopropylalkohol-25% vodný amoniak v poměru 1 : 1 : 3 : 3 : 2) silnější skvrny příměsí, zvláště s vyšší hodnotou retardačního faktoru než má chlortalidon, pak se popsanými způsoby čištění nedaří připravit chlortalidon vyhovující kvality.

Na základě nově získaných poznatků byl vypracován provozně výhodný způsob čištění chlortalidonu od příměsí, vykazujících při chromatografii na tenké vrstvě v soustavě toluen-xylen-dioxan-isopropylalkohol-25% vodný amoniak v poměru 1 : 1 : 3 : 3 : 2, silnější nežádoucí skvrny, zejména s vyšší hodnotou retardačního faktoru než má titulní látka, prováděný krystalizací, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se výchozí surový produkt vzorce I krystaluje z bezvodé směsi dvou polárních rozpouštědel v jejich vzájemném hmotnostním poměru 1 : 2 až 2 : 1, ve které jedním rozpouštědlem je alkanol s 1 až 3 atomy uhlíku a druhým rozpouštědlem je ester kyseliny octové s alkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou ze směsi metanolu a etylacetátu.

Při provedení způsobu podle vynálezu se účelně postupuje tak, že se výchozí surový produkt nejprve rozpustí ve zvoleném alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, popřípadě ve směsi s esterem kyseliny octové s alkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku. Vzniklý roztok se filtrací s aktivním uhlím zbaví nečistot, filtrát se zahustí a zředí esterem kyseliny octové s alkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku. Ochlazením vykrystaluje čistý chlortalidon s obsahem kolem 99 % hmot.

Ve srovnání s dosavadními způsoby je způsob čištění podle vynálezu odlišný tím, že používá bezvodé směsi polárních rozpouštědel, čímž se dosáhne lepšího odstranění polárních příměsí ze surového chlortalidonu. Tento způsob dovoluje využít i produkty, které byly dosud jen velmi obtížně zpracovatelné několikanásobnou krystalizací, například produkty z matečných louhů po krystalizaci chlortalidonu.

Následující příklady provedení způsob podle vynálezu pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklad 1

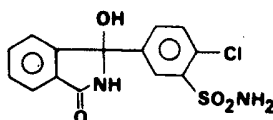
25 g produktu s obsahem 96,5 % hmot. chlortalidonu a s obsahem příměsí, vykazujících při chromatografii na tenké vrstvě v soustavě toluen-xýlen-dioxan-isopropylalkohol-25% vodný amoniak (1 : 1 : 3 : 3 : 2) nežádoucí skvrny, zvláště o vyšší hodnotě retardačního faktoru než chlortalidon, se při 60 °C rozpustí ve 300 ml směsi metanol-etylacetát (v hmotnostním poměru 44 : 56), přidá se aktivní uhlí a zfiltruje se. Filtrát se zahustí oddestilováním 240 ml azeotropické směsi metanol-etylacetát a k odparku se přidá 150 ml etylacetátu. Po ochlazení se odfiltruje vykrystalovaný chlortalidon a promyje se výchozí azeotropickou směsí metanol-etylacetát. Výtěžek po usušení je 19,2 g látky s obsahem 99,0 % hmot. chlortalidonu.

Příklad 2

15 g látky jako v příkladu 1 se při 65 °C rozpustí ve 300 ml etanolu a po přidavku aktivního uhlí se zfiltruje. Z filtrátu se oddestiluje 200 ml etanolu, k odparku se přidá 180 ml butylacetátu a oddestiluje se 80 ml směsi etanol-butyl-acetát (70 % hmot. etanolu a 30 % hmot. butylacetátu). Po ochlazení se odfiltruje vykrystalovaný chlortalidon a promyje se přibližně azeotropickou směsí etanol-butylacetát (70 % hmot. etanolu a 30 % hmot. butylacetátu). Výtěžek po usušení je 11,3 g látky s obsahem 99,0 % chlortalidonu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob čištění 2-chlor-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-isoindoliny)-benzensulfonamidu vzorce I



(I)

od příměsí, vykazujících při chromatografii na tenké vrstvě v soustavě toluen-xýlen-dioxan-isopropylalkohol-25% vodný amoniak v poměru 1 : 1 : 3 : 3 : 2, silnější nežádoucí skvrny, zejména s vyšší hodnotou retardačního faktoru než má titulní látka, prováděný krystalizací, vyznačující se tím, že se výchozí surový produkt vzorce I krystaluje z bezvodé směsi dvou polárních rozpouštědel v jejich vzájemném hmotnostním poměru 1 : 2 až 2 : 1, ve které jedním rozpouštědlem je alkanol s 1 až 3 atomy uhlíku a druhým rozpouštědlem je ester kyseliny octové s alkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou z azeotropické směsi metanolu a etylacetátu.