



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

230 104

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita  
(22) Přihlášeno 05 10 82  
(21) PV 7058-82

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 307/87

(40) Zveřejněno 25 11 83  
(45) Vydáno 01 05 86

(75)  
Autor vynálezu

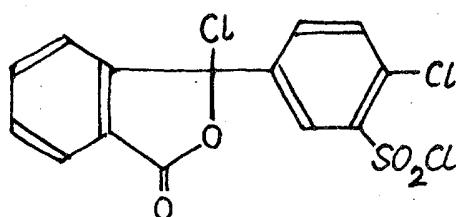
KÖRNER JAROSLAV ing.,  
ŘEHAK PETR ing.,  
PINC JIŘÍ PhMr.,  
VOVES JAN ing., ÚSTÍ NAD LABEM

(54)

Způsob výroby 3-chlor-3-/4-chlor-3-chlor-  
sulfonylfenyl/ftalidu

230 104

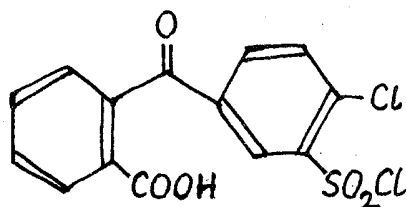
Vynález se týká způsobu výroby 3-chlor-3-(4-chlor-3-chlor-sulfonyl)ftalidu vzorce I



/I/

který je důležitým meziproduktem pro výrobu klinicky užívaného diuretika, známého pod generickým názvem chlortalidon.

Dosud známé způsoby výroby této látky spočívají v reakci 2-(4-chlor-3-chlor-sulfonyl)benzoyl/benzoové kyseliny vzorce II



/II/

s chloridem fosforečným nebo fosforitým /W.Graf se sp., Helv. Chim.Acta 42, 1085, 1959/, thionylchloridem /čs.pat.spisy č. 107 580 a 107 581; SSSR a.o.č. 623 853; čs.a.o.č. 178 749/ nebo acetylchloridem /čs.a.o.č. 183 867 a 190 798/.

Společnou nevýhodou použití thionylchloridu, chloridu fosforečného nebo fosforitého je vývin obtížně likvidovatelných agresivních plynů, u některých postupů vznik nesnadno oddělitelných vedlejších produktů nebo nutnost použití značného přebytku chloračnického činidla. Zlepšení do jisté míry přinášejí

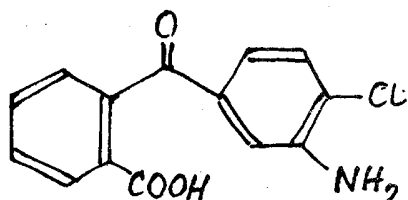
způsoby výroby látky vzorce I reakcí látky vzorce II s acetylchloridem. Podle čs.a.o.č. 190 798 se na krystalovanou 2-/4-chlorsulfonylbenzoyl/benzoovou kyselinu vzorce II působí acetylchloridem v přebytku 5 až 100 % hmot., v prostředí vhodného rozpouštědla, například aromatických uhlovodíků s 6 až 8 atomy uhlíku nebo alifatických uhlovodíků či jejich směsí, popřípadě chlorovaných alkanů s 1 až 2 atomy uhlíku, za katalýzy halogenidy kovů, při teplotách 20 až 100 °C. Podle tohoto a.o. se v průmyslovém měřítku dosahuje v prostředí chloroformu výtěžků kolem 56 % teorie, vztaženo na výchozí 2-/3-amino-4-chlorbenzoyl/benzoovou kyselinu; nejsou zprávy o použití jiných jmenovaných rozpouštědel při průmyslové výrobě chlortalidonu.

Nevýhodou uvedených postupů je nutnost použití krystalované a suché výchozí 2-/4-chlor-3-chlorsulfonylbenzoyl/benzoové kyseliny vzorce II, která se nejčastěji připravuje Sandmeyerovou reakcí z 2-/3-amino-4-chlorbenzoyl/benzoové kyseliny v prostředí kyseliny octové. Z tohoto reakčního prostředí krystaluje za obvyklých reakčních podmínek jako monoacetosolvát. Volná i vázaná kyselina octová se pak odstraňuje azeotropickou destilací současně s krystalizací, například z toluenu. Toto čistění představuje značné nároky na výrobní zařízení, na manipulaci s organickými rozpouštědly, na energii a je v každém případě vždy ztrátové. Navíc se pak musí krystalovaný produkt před dalším použitím zbavit rozpouštědla, pokud se zpracování na 3-chlor-3-/4-chlor-3-chlorsulfonylfenyl/ftalid vzorce I neprovádí ve stejném rozpouštědle, v matečném roztoku zůstává pak relativně značné množství žádané látky.

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že při výrobě 3-chlor-3-/4-chlor-3-chlorsulfonyl/ftalidu vzorce I není nutno vycházet z krystalované a suché kyseliny vzorce II, nýbrž že dokonce lepších výsledků se dosáhne při použití surového, jen částečně upraveného produktu Sandmeyerovy reakce.

Na tomto zjištění je založen způsob výroby 3-chlor-3-/4-chlor-3-chlorsulfonylfenyl/ftalidu vzorce I působením acetyl-

chloridu, za přítomnosti chloridu železitého jako katalyzátoru, na kyselinu 2-/4-chlor-3-chlorsulfonylbenzoyl/benzoovou vzorce II, připravenou Sandmeyerovou reakcí z kyseliny 2-/3-amino-4-chlorbenzoyl/benzoové vzorce III



/III/,

podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se jako výchozí produkt pro reakci s acetylchloridem používá surová kyselina 2-/4-chlor-3-chlorsulfonylbenzoyl/benzoová vzorce II, izolovaná z reakční směsi po Sandmeyerově reakci ve formě monoacetosolvátu, rozpuštěná v toluenu a zbavená azeotropickou destilací vody a kyseliny chlorovodíkové a filtrací odvodněného toluenového roztoku s aktivním uhlím anorganických a barevných balastů.

Při provedení způsobu podle vynálezu se výchozí 2-/3-amino-4-chlorbenzoyl/benzoová kyselina vzorce III podrobí známým způsobem Sandmeyerově reakci a rezultující směs, obsahující kromě 2-/4-chlor-3-chlorsulfonylbenzoyl/benzoové kyseliny vzorce II ve formě monoacetosolvátu ještě anorganické a organické vedlejší reakční produkty, vodu, kyselinu octovou a chlorovodíkovou, se převede do toluenu a po přidavku aktivního uhlí se destilací odstraní voda a kyselina chlorovodíková. Tím se vyloučí většina anorganických příměsí, které se zachytí společně s aktivním uhlím na filtru. Z filtrátu se oddestiluje část toluenu, aby se snížila rozpustnost konečného produktu vzorce I, přičemž současně s toluenem destiluje i kyselina octová, což však není na závadu dalšímu průběhu reakce. Bylo prokázáno, že přítomnost kyseliny octové v reakční směsi nemá vliv na rovnováhu reakce při dále popsáných reakčních podmínkách. K velmi hustému destilačnímu zbytku se po ochlazení na 50 °C přidá hexahydrát chloridu železitého a acetylchlorid. Reakce

je skončena po 2 až 3 h při teplotě 50 až 60 °C. 3-Chlor-3-  
-/4-chlor-3-chlorsulfonylphenyl/ftalid vzorce I se vylučuje  
v malém množství z reakčního prostředí již během reakce, dal-  
šího vyloučení se dosáhne ochlazením asi na 10 až 20 °C a ko-  
nečně kvantitativně se produkt vyloučí přidavkem benzínu, je-  
hož množství je závislé na množství toluenu v reakční směsi.

Ve srovnání s dosavadním stavem techniky záleží podstat-  
ný rozdíl ve výrobě 3-chlor-3-/4-chlor-3-chlorsulfonylphenyl/-  
ftalidu vzorce I podle vynálezu v tom, že odstraněním izolace  
meziproduktu 2-/4-chlor-3-chlorsulfonylbenzoyl/benzoové kyse-  
liny vzorce II se zamezí jejím ztrátám a takto navíc získaná  
látka se účinně převede na žádaný produkt vzorce I, aniž by  
tím utrpěla jeho kvalita. Způsobem podle vynálezu se tak v prů-  
myslovém měřítku dosahuje výtěžků kolem 64 % teorie, vztaženo  
na 2-/3-amino-4-chlorbenzoyl/benzoovou kyselinu vzorce III,  
proti 56 % teorie podle čs.a.o.č. 190 728.

Pokrokem je rovněž odstranění čistění meziproduktu vzor-  
ce II krystalizací a sušením. Způsob podle vynálezu přináší  
velmi podstatné zkrácení výrobního postupu, úsporu surovinových  
a investičních nákladů, značné úspory energií, omezení ztrát  
rozpouštědel na minimum, zlepšení pracovního prostředí a zvýše-  
ní kapacity významného léčiva při zachování jeho čistoty a kva-  
lity.

Následující příklad provedení způsob podle vynálezu pouze  
dokládá, ale nijak neomezuje.

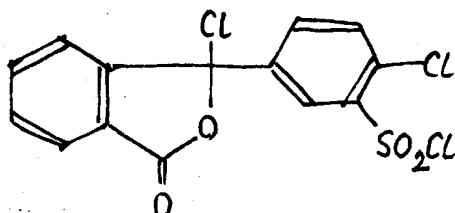
33 kg 2-/3-amino-4-chlorbenzoyl/benzoové kyseliny se roz-  
pustí ve 200 litrech ledové kyseliny octové, za chlazení se  
přidá 23 litrů kyseliny chlorovodíkové o hmotnostní koncentraci  
35 % a při teplotě 15 až 20 °C se diazotuje přidavkem roztoku  
9 kg dusitanu sodného v 10 litrech vody. Vzniklý roztok diazo-  
niové soli se pak pomalu připustí do 100 litrů ledové kyseliny  
octové, obsahující 44 kg kysličníku siřičitého a 4 kg chloridu  
měďného. Sandmeyerova reakce se provádí při teplotě do 30 °C.  
Reakční směs, obsahující kyselinu vzorce II, se ochladí na 5 °C  
a zfiltruje se. Získá se 55 až 65 kg surové kyseliny vzorce II

ve formě monoacetosolvátu o obsahu 55 až 65 % hmot., zbytek představují anorganické a organické zplodiny Sandmeyerovy reakce, voda, kyselina octová a chlorovodíková. Tato směs se vnese do 300 litrů toluenu, přidá se 5 kg aktivního uhlí, azeotropickou destilací se odstraní voda a kyselina chlorovodíková, čímž se vyloučí ve vodě rozpustné anorganické zplodiny Sandmeyerovy reakce, které se zachytí spolu s aktivním uhlím v tlakovém filtru. Oddestilování vody musí být dokonalé, aby nedocházelo k pozdějšímu rozkladu acetylchloridu. K filtrátu se přidá 50 g hexahydrátu chloridu železitého, vydestiluje se asi 150 litrů toluenového destilátu a po ochlazení na 50 °C se přidá 11 litrů acetylchloridu. Reakční směs se dále udržuje po dobu 3 h při teplotě 55 až 60 °C, načež se ochladí na 20 °C, přičemž vykrystaluje převážná většina žádané látky vzorce I. Zbytek se vyloučí přidáním 150 litrů benzínu. Směs se míchá 3 h při teplotě 15 °C a zfiltruje se. Filtrační koláč se promyje napřed směsí benzínu a toluenu a nakonec čistým benzinem. Výtěžek po vysušení je 29 kg 3-chlor-3-/4-chlor-3-chlorsulfonylfenyl/ftalidu vzorce I o obsahu nejméně 97 % hmot., což představuje 64,2 % teorie, vztaženo na výchozí 2-/3-amino-4-chlorbenzoyl/benzoovou kyselinu vzorce III.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

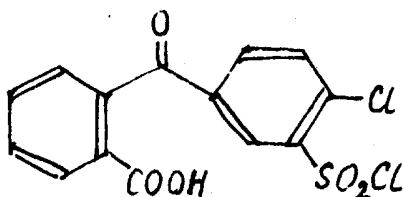
230 104

Způsob výroby 3-chlor-3-(4-chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-  
ftalidu vzorce I



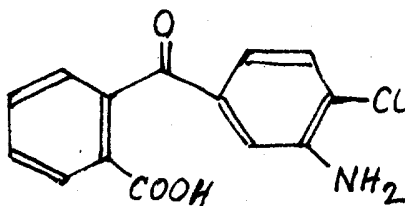
/I/

působením acetylchloridu, za přítomnosti chloridu železitého  
jako katalyzátoru, na kyselinu 2-(4-chlor-3-chlorsulfonyl-  
benzoyl)benzoovou vzorce II



/II/,

připravenou Sandmeyerovou reakcí z kyseliny 2-(3-amino-4-  
chlorbenzoyl)benzoové vzorce III



/III/,

vyznačující se tím, že se jako výchozí produkt pro reakci  
s acetylchloridem používá surová kyselina 2-(4-chlor-3-chlor-  
sulfonylbenzoyl)benzoová vzorce II, izolovaná z reakční směsi  
po Sandmeyerově reakci ve formě monoacetosolvátu, rozpuštěná  
v toluenu a zbavená azeotropickou destilací vody a kyseliny  
chlorovodíkové a filtrací odvodněného toluenového roztoku  
s aktivním uhlím anorganických a barevných balastů.