

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

220612

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 08 02 82
(21) (PV 856-82)

(40) Zveřejněno 27 08 82

(45) Vydáno 15 12 85

(51) Int. Cl.³
C 07 D 237/10
(C 07 D 237/10,
237/12, 237/20)

(75)

Autor vynálezu

ULRICH MIROSLAV, NOVÁČEK ALOIS doc. ing. DrSc., KUČERA
OLDŘICH ing., ÚSTÍ nad Labem

(54) Způsob čištění 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazinu

1

2

Vynález se týká způsobu čištění 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazinu, základního meziproduktu výroby klinicky užívaného depotního chemoterapeutika 3-methoxy-6-sulfanilamidopyridazinu; podstata čištění spočívá v tom, že se 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazin vylučuje ze svého vodného roztoku, získaného vyloužením výchozí reakční směsi horkou vodou, dvoustupňovým okyselením na pH 7,5 až 8,5 a 4,2 až 4,5, vždy za přítomnosti dvojsířičitanu alkalického kovu, například sodného.

Vynález se týká způsobu čištění 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazinu, základního mezi-produktu výroby klinicky užívaného chemoterapeutika s dlouhodobým účinkem, tj. 3-methoxy-6-sulfanilamidopyridazinu.

Dosud známé způsoby přípravy titulní látky je možno rozdělit do dvou skupin.

V první skupině se vychází z 3,6-dichlorpyridazinu, který se reakcí se sulfanilamidem za přítomnosti potaše v prostředí různých rozpouštědel nebo látek, usnadňujících průběh tavicího procesu, převádí na 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazin (USA pat. spis č. 2 712 011).

Ve druhé skupině se vychází 3,6-dichlorpyridazin převádí reakcí s vodným amoniakem v autoklávu na 3-chlor-6-aminopyridazin, který se sulfaniluje p-acetaminobenzen-sulfochloridem na 3-chlor-6-acetylsulfanilamidopyridazin; ten desacetylací poskytne 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazin (NSR pat. spis č. 1 103 935; čs. pat. spisy č. 100 573 a 100 774, francouzský pat. spis č. 1 315 022, japonský pat. spis č. 13 924).

Výrobní postupy první skupiny jsou jednodušší a ekonomicky výhodnější. Poskytují však produkt, který je intenzívně žlutě zbarven vedlejšími produkty. Toto zbarvení nelze zcela odstranit ani v následujícím finálním reakčním stupni, kdy se vždy získává nažloutlý 3-methoxy-6-sulfanilamidopyridazin. Ten je nutno za cenu značných ztrát obtížně čistit.

Bylo zjištěno, že klíčovým problémem těchto nedostatků je odstranění vedlejších, žlutě zbarvených oxidačních produktů 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazinu, a to cílenou redukcí dvojsířičitanem sodným.

Předmětem vynálezu je tedy způsob čištění 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazinu, připraveného reakcí sulfanilamidu s 3,6-dichlorpyridazinem v přítomnosti potaše, chloridu sodného a parafinového oleje, při teplotě 150 až 160 °C, obsaženého v podobě soli s alkalickým kovem v roztoku, získaném rozpuštěním reakční směsi ve vodě a oddělením parafinového oleje, jehož podstata spočívá v tom, že se z odděleného vodného roztoku soli 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazinu s alkalickým kovem vylučuje 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazin okyselením

na hodnotu pH nejprve 7,5 až 8,5 a potom 4,2 až 4,5, při teplotách 30 až 80 °C, vždy za současného přidavku dvojsířičitanu alkalického kovu, s výhodou dvojsířičitanu sodného, v množství 5 až 10 % hmotn., vztaženo na hmotnost výchozího 3,6-dichlorpyridazinu.

Základní princip způsobu podle vynálezu tkví v tom, že se k odstranění žlutě zbarvených vedlejších produktů používá dvojsířičitan sodný, a to jak v oblasti alkalické tak i kyselé. Jak bylo experimentálně ověřeno, samotná redukce v alkalickém prostředí je nedostačující. Výhoda dvojsířičitanu sodného oproti jiným redukčním prostředkům na bázi síry spočívá v tom, že se v kyselém prostředí rozkládá bez vyloučení síry, a proto poskytuje čistý produkt bez zákalů. Další výhodou je jednoduchá práce v jednom stupni, bez izolace meziproduktů. Způsobem podle vynálezu lze získat produkt, který je možno bez jakékoliv další manipulace použít pro přípravu 3-methoxy-6-sulfanilamidopyridazinu.

Bližší podrobnosti vyplývají z příkladu provedení, který způsob podle vynálezu pouze ilustruje, ale nijak neomezuje.

Směs 74 kg sulfanilamidu, 58 kg 3,6-dichlorpyridazinu, 83 kg potaše, 70 kg chloridu sodného a 135 litrů parafinového oleje se vyhřeje na teplotu 150 až 160 °C. Po skončené reakci se tavenina zředí 1500 litry vody a oddělí se parafinový olej. Vodný roztok se okyselí kyselinou chlorovodíkovou na pH 7,5 až 8,5, přidá se 6 kg dvojsířičitanu sodného a míchá se při teplotě 30 až 70 °C 45 minut. Poté se přidá 6 kg aktivního uhlí a při teplotě 60 až 75 °C se míchá ještě 45 minut. Po odfiltrování aktivního uhlí se k filtrátu postupně přidává kyselina chlorovodíková za stálé kontroly pH. Jakmile jeho hodnota klesne pod 8,0, přidá se další 3 kg dvojsířičitanu sodného a pH upraví kyselinou chlorovodíkovou na 4,5 až 4,2. Míchá se při teplotě 40 až 60 °C do úplného vyloučení produktu, který se při uvedené teplotě odsaje, promyje vodou o teplotě 40 až 50 °C a vysuší. Získá se 98 kg bezbarvého 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazinu s obsahem 96 až 99 % hmotn.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob čištění 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazinu, připraveného reakcí sulfanilamidu s 3,6-dichlorpyridazinem v přítomnosti potaše, chloridu sodného a parafinového oleje, při teplotě 150 až 160 °C, obsaženého v podobě soli s alkalickým kovem v roztoku, získaném rozpuštěním reakční směsi ve vodě a oddělením parafinového oleje, vyznačující se tím, že se z odděleného vodného roz-

toku soli 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazinu s alkalickým kovem vylučuje 3-chlor-6-sulfanilamidopyridazin okyselením na hodnotu pH nejprve 7,5 až 8,5 a potom 4,2 až 4,5, při teplotách 30 až 80 °C, vždy za současného přidavku dvojsířičitanu alkalického kovu, s výhodou dvojsířičitanu sodného, v množství 5 až 10 % hmotn., vztaženo na hmotnost výchozího 3,6-dichlorpyridazinu.