



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

216 771

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 01 06 81
(21) PV 4040-81

(51) Int. Cl.³

C 07 H 11/02

(40) Zveřejněno 29 01 82
(45) Vydáno 01 10 84

(75)

Autor vynálezu NEČ RUDOLF ing.CSc., PARDUBICE

(54) Způsob izolace dinitrátu isosorbidu

Vynález se týká způsobu izolace dinitrátu isosorbidu, používaného v lékařství jako vasodilatant.

Způsob izolace spočívá v rozmíchání směsi po esterifikaci ve vodě, zahřátí na teplotu 55 až 65 °C a opětném ochlazení za vyloučení krystalků produktu. Vyloučený produkt se po oddělení nejméně dvakrát rozmíchá s 1 až 4 násobným množstvím vody při teplotě 70 až 75 °C a pak se provede ochlazením granulace.

Tento vynález řeší způsob izolace dinitrátu isosorbidu (1,4 : 3,6-dianhydro-sorbitolu podle Chemical Abstracts 1,4 : 3,6-dianhydro-glucitol) z reakční směsi, který vede k produktu o vysoké čistotě a ve velmi dobrém výtěžku.

Řada alifatických alkoholů a polyolů, které obsahují reaktivní funkční skupiny, může být šetrně esterifikována kyselinou dusičnou v prostředí anhydridu kyseliny octové. Patří mezi ně isosorbid (1,4 : 3,6-dianhydro-sorbitol), jehož dinitrát se zejména v posledních letech stal ceněným vasodilantem. Byla popsána jeho příprava účinkem kyseliny dusičné, její směsi s kyselinou sírovou a s acetanhydridem. První dvě činidla esterifikují isosorbid v poměrně nízkém výtěžku 50 až 65 %, zatím co esterifikace v acetanhydridu se dařila ve výtěžku 85 až 90 %. Podobně jako ve většině ostatních případů esterifikací v acetanhydridu, také zde rezultuje reakční produkt v podobě roztoku. Z něho byly příslušné estery kyseliny dusičné izolovány výhradně nalitím do přebytku vody nebo rozdrobeného ledu a dále zpracovány podle svých chemických a fyzikálních vlastností. Uvedlo se především o odstranění zbytků kyseliny octové a dusičné. Při izolaci se vyloučily současně i vedlejší produkty a ty musely v případě potřeby být odstraněny. U krystalických látek se to dalo krystalizací, která představuje nejen ekonomický handicap, ale i reálné nebezpečí, jsou-li k ní použita hořlavá rozpouštědla. Kromě toho vznikala odpadní kyselina octová ve velmi zředěném stavu, takže její regenerace byla nákladná. Zvlášť naléhavý byl požadavek na čistotu u fyziologicky účinných sloučenin, aplikovaných ve farmaceutické praxi, takže nutnost krystalizace nebyl ušetřen ani dinitrát isosorbodu.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob izolace isosorbodu z reakční směsi po esterifikaci kyselinou dusičnou v prostředí acetanhydridu podle tohoto vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se reakční směs při teplotě 10 až 30 °C zředí na 1 až 2 násobným množstvím vody vztaženo na hmotnost isosorbidu, zahřeje na teplotu 55 až 65 °C, vzniklý roztok se ochladí na 0 až 20 °C a vyloučený produkt se oddělí a promyje, nečež se nejméně 2x promíchá při teplotě 70 až 75 °C s 1 až 4 násobným množstvím vody a nakonec se provede granulace produktu ochlazením směsi prací vodou - dinitrát isosorbodu na 10 až 30 °C.

Postup podle vynálezu umožňuje přípravu zcela čisté substance ve výtěžcích kolem 91 % teorie takže eliminací krystalizace se sníží náklady i riziko požáru a eventuální potíže při regeneraci rozpouštědla. Odpadní kyselina octová má koncentraci kolem 58 %, takže její regenerace je snazší. Po rozložení sloučenin dusíku povražením je možno ji rektifikovat.

Zahuštěním za sníženého tlaku je možno získat malé množství surového dinitrátu isosorbodu, který překrystalováním z nezpracovaného matečného louhu dosáhne čistoty hlavního podílu. Je nesporné, že výtěžek produktu podle vynálezu je poněkud nižší než při konvenčním způsobu izolace z reakční směsi, ovšem ten musí být doplněn nutně krystalizací, rovněž spojenou se ztrátami a navíc zatíženou dalšími náklady.

Pro bližší objasnění podstaty vynálezu jsou dále uvedeny příklady provedení.

Příklad 1

Do směsi 71,4 g 97% kyseliny dusičné (1,1 molu) a 161 g 95 %ního acetanhydridu (1,5 molu) bylo vneseno za teploty 15 až 25 °C 73 g isosorbodu (0,5 molu). Po 30 min. doreagování bylo za teploty do 20 °C vneseno 120 ml vody. Za míchání byla teplota směsi zvyšována až na 60 °C, kdy byla homogenní. Potom byla ponechána samovolně chladnout do objevení prvních známek klení.

Naočkováním krystalkem dříve připraveného dinitrátu byla vyvolána krystalizace, která se projevila mírným zvýšením teploty směsi. Při zaznamenání samovolného poklesu byla zevně ochlazena pod 20 °C, krystaliky byly odsáty, promyty 60 ml 20 %ní kyseliny octové a 80 ml vody. Získáno bylo 108 g dinitrátu isosorbidu, což představuje 91 % teorie. Podle chromatografie na tenké vrstvě (Silufol, hexan-ethylacetát 1:1, detekce postřikem 1 %ním roztokem difenylaminu v ethanolu) je látka zcela jednotná. Teplota tání 69 až 70 °C. Klasickým způsobem připravená substance taje při 67 až 70 °C a obsahuje jednu další neidentifikovanou sloučeninu. Odpadní kyselina octová obsahuje 57,1 % CH_3COOH , odpařením při asi 4 kPa za teploty lázně do 60 °C získán viskozní odparek pomalu krystalující, v množství 4 % hmotnostní odpadní kyseliny. Dinitrát isosorbidu byl zahřát s trojnásobkem hmotnosti vody na 70 až 75 °C, směs živě míchána 5 min. Potom byla prací voda odtažena a praní bylo opakováno dvakrát uvedeným způsobem. Granulace byla provedena ochlazením emulze roztaveného dinitrátu ve třetí prací vodě. Čistota a fyzikální vlastnosti se praním nezměnily. Zkouška na stálost podle Abela při 82 °C nevykázala změnu vzorku po dobu 1 hodiny.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob izolace dinitrátu isosorbidu z reakční směsi po esterifikaci kyselinou dusičnou v prostředí acetanhydridu vyznačený tím, že se reakční směs při teplotě 10 až 30 °C zředí 1 až 2 násobným množstvím vody vztaženo na hmotnost isosorbidu, zahřeje na teplotu 55 až 65 °C, vzniklý roztok se ochladí na 0 až 20 °C a vyloučený produkt se oddělí a promyje, načež se nejméně 2x rozmíchá při teplotě 7° až 75 °C s 1 až 4 násobným množstvím vody a nakonec se provede granulace produktu ochlazením směsi prací voda-dinitrát isosorbidu na 10 až 30 °C.