



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

236 209

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 01 07 83
(21) PV 4988-83

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.
C 07 D 209/46

(40) Zveřejněno 17 09 84
(45) Vydáno 01 02 88

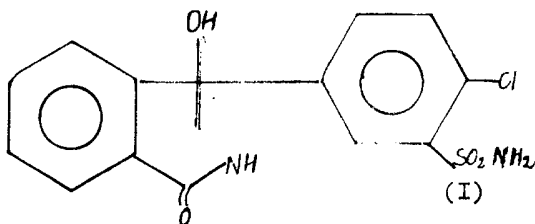
(75)
Autor vynálezu

KURIMR JAROSLAV ing.,
KOČÍ JOSEF ing.,
ŘEHÁK PETR ing.,
PINC JIŘÍ PhMr.,
VOVES JAN ing., ÚSTÍ NAD LABEM

(54)

Způsob čištění 2-chlor-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-isoindolinylyl)-
benzensulfonamidu

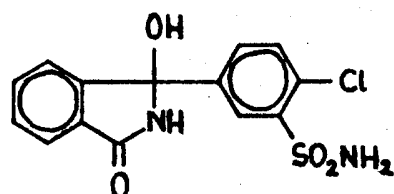
Popsaný způsob čištění 2-chlor-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-isoindolinylyl)-
benzensulfonamidu vzorce I,



známého pod generickým názvem chlortalidon, umožňuje získat ze surového produktu reakce 3-chlor-3-(4-chlor-3-chlorsulfonyl-fenyl)-ftalidu s amoniakem prakticky chromatograficky jednotnou látku, přičemž lze snadno regenerovat rozpouštědla, použitá ke krystalizaci. Pro krystalizaci se použije bezvodá směs methanolu a toluenu, jejíž složení odpovídá složení azeotropického destilátu (poměr methanol-toluen 69 % hmot. : 31 % hmot., teplota varu při normálním tlaku 63,6 °C). Tuto směs lze po regeneraci, spojené s vlastní technologií krystalizace, použít pro další násadu krystalizace.

236 209

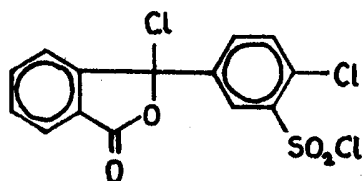
Vynález se týká způsobu čištění 2-chlor-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-isoindolinyl)benzensulfonamidu vzorce I,



(I)

známého pod generickým názvem chlortalidon, který se používá v humánní medicíně jako diuretikum s hypertenzním účinkem.

Doposud známé způsoby výroby chlortalidonu vzorce I spočívají v působení amoniaku na 3-chlor-3-(4-chlor-3-chlorsulfonylfenyl)-ftalid vzorce II,



(II)

a to jak ve vodném prostředí (W. Graf a sp., Helv. Chim. Acta 42, 1085, 1959 a čs. pat. spisy č. 95774, 107580 a 107581), tak i v bezvodém prostředí (čs. a. o. č. 190699 a čs. a. o. č. 220694). Surový produkt se pak čistí krystalizací jednak z vodného ethanolu, popřípadě za přísady hydrouhličitanu sodného (W. Graf a sp., Helv. Chim. Acta 42, 1085, 1959 a čs. pat. spisy č. 95774, 107580 a 107581) a jednak z různých bezvodých rozpouštědel a jejich směsí, především pak z alifatických alkoholů o 1 až 3 atomech uhlíku či

jejich směsí s aromatickými uhlovodíky o 6 až 8 atomech uhlíku nebo s chlorovanými uhlovodíky o 1 až 2 atomech uhlíku (č. 190699), přičemž se s výhodou používá směsi methanolu a toluenu v objemovém poměru 1:1 až 1:1,5, nebo ve směsi dvou polárních rozpouštědel, kde jedním je alifatický alkohol o 1 až 3 atomech uhlíku a druhým je ester kyseliny octové a alifatického alkoholu o 1 až 4 atomech uhlíku (čs.PV 7059-82), s výhodou ve směsi methanolu a ethylacetátu.

Nevýhodou krystalizace z vodného prostředí je především to, že se nečistoty, obsažené v surovém produktu, vylučují v přítomnosti vody z krystalizátu v téměř nezměněném množství. Krystalizací z bezvodého prostředí se pak dosahuje mnohem vyšší čistoty, lze získat prakticky chromatograficky jednotnou látku. Průmyslové realizaci těchto relativně výhodných způsobů čištění však ve větším měřítku brání nesnadná a co do energií a investic nákladná regenerace použitých rozpouštědel.

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že tyto nedostatky v možnostech snadné regenerace rozpouštědel u doposud známých způsobů krystalizace lze velice snadno odstranit použitím bezvodé směsi methanolu a toluenu v poměru, odpovídajícímu složení azeotropického destilátu způsobem podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se methanol a toluen používají v bezvodé směsi 65 až 70 % hmot.methanolu a 30 až 35 % hmot.toluenu. Tato směs vře za normálního tlaku při teplotě 63,8°C.

Ve srovnání s dosavadním stavem tkví nový a vyšší účinek vynálezu v tom, že při použití uvedeného poměru rozpouštědel se tato směs snadno a beze ztrát regeneruje a její výhodný bod varu zabezpečí šetrné podmínky při krystalizaci. S výhodou lze regeneraci rozpouštědel spojit s vlastní technologií krystalizace, výsledkem je vytvoření prakticky bezodpadové technologie. Způsobem podle vynálezu dochází k úspoře cca 30 % energetických a investičních nákladů, nehledě na příznivý vliv na životní prostředí. Spojení snadné regenerace rozpouštědel s vlastní technologií vytváří uzavřený výrobní cyklus s minimálním použitím hořlavých látek.

Následující příklad provedení způsob podle vynálezu pouze dokládá, avšak nikterak neomezuje.

Příklad:

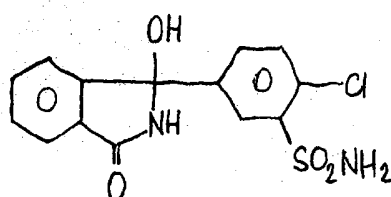
V 500 litrech směsi 69 % hmot.methanolu a 31 % hmotn.toluenu se při teplotě 50°C rozpustí 34 kg surového chlortalidonu za přídavku 4 kg aktivního uhlí. Při této teplotě se filtrací aktivní uhlí oddělí a promyje 30 l azeotropické směsi methanolu a toluenu.

Filtrát se zahustí na objem cca 100 litrů, přičemž dochází k vy-
lučování produktu za současné regenerace azeotropické směsi. Dále
se přidá 100 l toluenu a v destilaci se pokračuje tak dlouho, do-
kud je ve směsi přítomen methanol, to znamená do teploty par cca
70 °C. Po mírném ochlazení se k vykrytalovanému produktu přidá
40 l azeotropického destilátu za účelem zpětného rozpuštění nežá-
doucích příměsí, které jsou rozpustné v polárním rozpouštědle. Po
ochlazení se produkt filtruje a promyje azeotropickou směsí metha-
nolu a toluenu. Po usušení se získá 29 kg chromatograficky prakti-
cky jednotného chlorthalidonu, což je 85,3 % th. Další 2 až 3 pro-
centa produktu lze získat regenerací matečných louhů, při které se
získá jednak další azeotropický destilát methanolu a toluenu a
jednak samotný toluen. Takto získaná rozpouštědla lze bez další
úpravy použít pro další násadu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

238 209

Způsob čištění 2-chlor-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-isoindolinylyl)benzen-sulfonamidu vzorce I



(I)

krystalizací, vyznačující se tím, že se krystalizace provádí v bezvodé směsi 65 až 70 % hmot.methanolu a 30 až 35 % hmot.toluenu.