



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43702 (13) A

(51) 7 C07C15/24

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ОКСОЛІНУ

(21) 2001053343

(22) 18 05 2001

(24) 17 12 2001

(46) 17 12 2001, Бюл. № 11, 2001 р

(72) Вакулович Галина Юріївна, Захарчук Тетяна  
Григорівна, Креймер Генріх Аронович, Трофіменко  
Володимир Васильович, Фрішман Нінель Юріївна(73) ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО ЗАВОД  
ХІМІЧНИХ РЕАКТИВІВ НТК "ІНСТИТУТ МОНО-  
КРИСТАЛІВ" НАН УКРАЇНИ

(57) Спосіб одержання оксоліну шляхом окислення ізофтазарину хлором у водяному середовищі при температурі 40-42°C, промивання отриманого осаду метиленом хлористим і охолодженою водою з наступною азеотропною відгонкою із хлористим метиленом і виділенням цільового продукту, який відрізняється тим, що промивання здійснюють по черзі холодною водою і хлористим метиленом до вмісту хлористого водню в осаді 0,2-0,3%, азеотропну відгонку ведуть до вмісту води в погоні 0,07-0,09%, а виділення цільового продукту здійснюють в атмосфері інертного газу

Винахід відноситься до області медицини і може бути використаний для одержання оксоліну, що являє собою 1,2,3,4-тетрагідро-1,4-диоксо-2,2,3,3-тетраоксинафталін

Відомий спосіб одержання оксоліну (а с № 392058 СРСР, кл. С07с 15/24) окислюванням суспензії ізофтазарину хлором у середовищі 67 % оцтової кислоти з наступним виділенням цільового продукту шляхом додавання хлористого метилена в охолоджену до 5 - 7°C реакційну масу. Отриманий оксолін очищують від домішки ізофтазарину, що не прореагував, і побічних продуктів послідовним промиванням хлористим метиленом, етилацетатом і сірчанним ефіром, потім продукт висушують на повітрі.

Застосування 67 % оцтової кислоти ускладнює технологію й апаратне оформлення процесу (через корозію), а застосування сірчаного ефіру робить процес у край вибухонебезпечним.

Крім того оксолін дуже чутливий до впливу світла, вологості, слідів аміаку, тому при тривалому сушінні його на повітрі можливо одержання препарату з поганою якістю.

Найбільш близьким по технічній сутності до обраного в якості прототипу є засіб одержання оксоліну (а с № 348544, СРСР, кл. С07с 49/66) шляхом окислювання ізофтазарину хлором у водяному середовищі при температурі 40 - 42°C, промивання отриманого осаду охолодженою водою з наступним азеотропним відгоном із хлористим метиленом і виділенням цільового продукту.

Продукт виділяють із реакційного розчину шляхом його фільтрації від нерозчинних у воді домішок, кристалізації, охолодженням до 5°C, фільтрації осаду і промивання його від хлористого водню невеличкою кількістю води. З осаду потім видаляють воду і хлористий водень, що залишився, шляхом його азеотропного відгону з метиленом хлористим.

Спосіб знайшов промислове застосування, але при веденні виробництва в значних масштабах виявляються такі його хиби:

1 Кількості води, що вказується в описі, недостатньо для відмивання продукту від хлористого водню. Його залишається стільки, що видалити його шляхом азеотропного відгону практично неможливо.

2 Ознака визначення кінця відгону (припинення відділення води), що вказується в описі, не є достатньою, тому що вода помітно розчинна у метилені хлористому.

3 Тривале сушіння на нутч-фільтрі в повітряній атмосфері часто призводить до псування продукту.

В основу теперішнього винаходу поставлена задача розробки способу одержання оксоліну, який можна було б реалізовувати в промислових масштабах, і випуску оксоліну необхідної якості.

Рішення поставленої задачі забезпечується тим, що в способі одержання оксоліну шляхом окислювання ізофтазарину хлором у водяному середовищі при температурі 40 - 42°C, промивання отриманого осаду охолодженою водою з нас-

тупним азеотропним відгоном із хлористим метилом, відповідно до винаходу, промивання здійснюють по черзі холодною водою і хлористим метилом до вмісту хлористого водню 0,2 - 0,3%, а азеотропну відгонку ведуть до вмісту води в погоні 0,07 - 0,09 %, при цьому виділення цільового продукту здійснюють в атмосфері інертного газу

Заявлені режими промивання, відгону і використання інертної атмосфери забезпечують можливість використання запропонованого способу в промислових масштабах, тобто одержання продукту в промислових обсягах і необхідної якості, на відміну від аналога і прототипу

Промивання по черзі охолодженою водою і хлористим метилом забезпечують більш швидке і надійне вилучення хлористого водню до розміру його вмісту в готовому продукті, що відповідає вимогам фармстатті. При наявності хлористого водню більше 0,3% оксолін буде більш кислим, тобто за величиною рН розчину продукту буде менше ніж необхідно за фармстаттею. Зниження концентрації хлористого водню менше 0,2 % не доцільно, тому що якість продукту не поліпшується, але збільшується час його одержання і кількість споживаної води і хлористого метилу, а також знижується вихід готового продукту

Зменшення утримання води менше 0,07% не доцільно, тому що не призводить до поліпшення якості продукту, а при вмісті води більш 0,09 % знижується якість отриманого оксоліну, що не відповідає вимогам фармстатті

Використання інертної атмосфери при виділенні цільового продукту, а саме на етапах фільтрації, промивання і сушіння, необхідне при одержанні оксоліну саме в промислових масштабах, тому що при одержанні великих обсягів продукту збільшується загальний час його одержання на відміну від невеликих обсягів, одержуваних по аналогу і прототипу. Тому інертна атмосфера виключає псування оксоліну, за рахунок вилучення утворення ізонафтазарину у більших кількостях, ніж це припустимо фармстаттею

Спосіб може бути реалізований на стандартному устаткуванні

Спосіб реалізують таким чином

#### Приклад 1.

У реакторі місткістю 100 л у суспензію 9,2 кг ізонафтазарину в 40 л води при розмішуванні пропускання хлор із швидкістю 2,5±0,5 л/хв при температурі 41±1°C до зникнення ізонафтазарину в реакційній масі (аналіз методом ТСХ). Додають 0,7 кг активованого вугілля і розмішують 30 хв при тій же температурі. Розчин відфільтровують, охолоджують до 5°C і розмішують при цій температурі 1,5 години. Осад відфільтровують, промивають 12 л метилу хлористого, потім охолодженою очищеною водою до вмісту HCl у продукті 0,25% (близько 12 л) і знов 12 л метилу хлористого

Вихід вологого продукту 9,2 кг

Продукт поділяють на дві половини і кожен збезводнюють у такий спосіб

У апарат місткістю 100 л, завантажують 4,6 кг продукту і 70 л метилу хлористого. Масу при розмішуванні нагрівають до кипіння і ведуть відпін азеотропної суміші метилу хлористого і води до вмісту води в погоні 0,08%. Після відгону 20 л погону в апарат додають таку ж кількість свіжого метилу хлористого. Для повного зневоднювання необхідно відпінати 150±10 л погону

По закінченні зневоднювання суспензію охолоджують до 25°C, оксолін відфільтровують, промивають 3 рази по 6 л метилу хлористого і сушать на нутч-фільтрі протягом двох годин. Фільтрацію, промивання і сушіння ведуть в атмосфері інертного газу (азоту або вуглекислого газу)

Вихід оксоліну з однієї операції окислювання 7,2 кг. З водних маточників регенерують ізонафтазарин шляхом відновлення оксоліну підсульфитом натрію. Усього регенерується 1,3 кг. Вихід оксоліну з урахуванням регенерації ізонафтазарину дорівнює 77,4 % від теоретичного

#### Приклад 2.

У реактор місткістю 100 л завантажують 23 кг пасти ізонафтазарину після очищення, що містить 40 % сухої речовини, і 26,2 кг води. Масу розмішують 30 хв і далі процес ведуть, як у прикладі 1

У таблиці приведений вплив меж заявлених параметрів на показники якості продукту

| Заявлені параметри   | Вихід за граничні значення (%)         | Якість продукту   |
|--|--|---|
| 1 Вміст HCl у продукті, що спрямовується на зневоднювання (0,2 - 0,3%) | >0,3<br><0,2                           | Не відповідає ФС по рН розчину<br>Для досягнення такого розміру потрібно більше води на промивання, у результаті вихід знижується |
| 2 Вміст води в погоні наприкінці зневоднювання (0,7 - 0,9 %)           | >0,9<br><0,7                           | Не відповідає ФС по вмісту води<br>Не відповідає ФС по розчинності у воді   |
| 3 Фільтрація, промивання і сушіння в інертній атмосфері                | Ведення процесу в повітряній атмосфері | Не відповідає ФС по вмісту ізонафтазарину   |

Як впливає з таблиці, вихід за граничні значення заявлених параметрів по вмісту хлорис-

того водню і води не відповідає вимогам фармакопейної статті

---

Тираж 50 екз  
Відкрите акціонерне товариство «Патент»  
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101  
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

---

