



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

222729
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 103/75

(22) Přihlášeno 30 04 81
(21) (PV 1756-81)

(40) Zveřejněno 30 11 82

(45) Vydáno 15 03 86

(75)

Autor vynálezu

KVIS FRANTIŠEK ing., BUDNÍK JOSEF RNDr., BOROVÍČKA MILOŠ RNDr.
CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy adipo-bis(2,4,6-trijod-1-karboxy-3-anilidu)

1

2

Vynález se týká způsobu výroby adipo-bis(2,4,6-trijod-1-karboxy-3-anilidu), významné, klinicky užívané rentgenkontrastní látky, a to reakcí surového dichloridu kyseliny adipové, obsaženého v reakční směsi po reakci kyseliny adipové s halogenidem fosforu nebo síry, s kyselinou 2,4,6-trijod-3-aminobenzoovou, v prostředí octanu ethylnatého nebo butylnatého, při teplotě varu reakční směsi.

Vynález se týká způsobu přípravy adipo-bis(2,4,6-trijod-1-karboxy-3-anilidu), rentgenkontrastní látky, vyráběné pod mnoha obchodními názvy a aplikované v klinické praxi ve formě injekčního roztoku intravenózně [H. Priewe se sp., Ber. 87, 651, 1954; pat. č. 2 657 233; GB pat. č. 748 746].

Syntéza této kontrastní látky vychází obvykle z dichloridu kyseliny adipové, který se nechá reagovat s kyselinou 2,4,6-trijod-3-aminobenzoovou v organických rozpouštědlech s teplotou varu nad 100 °C. Výchozí dichlorid kyseliny adipové se zpravidla připravuje reakcí kyseliny adipové s halogenidy fosforu či síry, například s fosfortrichloridem nebo thionylchloridem, obvykle bez rozpouštědel, s použitím přebytku chloračního činidla.

Nevýhodou tohoto postupu byla velice nepříjemná a značně ztrátová izolace a čištění dichloridu kyseliny adipové. Při podrobném studiu, zaměřeném na zjednodušení a ekonomizaci celé syntézy, byly nalezeny nové podmínky způsobu přípravy adipo-bis(2,4,6-trijod-1-karboxy-3-anilidu) reakcí dichloridu kyseliny adipové s kyselinou 2,4,6-trijod-3-aminobenzoovou, v prostředí netečného organického rozpouštědla, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se jako výchozího dichloridu kyseliny adipové používá surového produktu, obsaženého v reakční směsi po reakci kyseliny adipové s chloridem fosforu nebo síry, například chloridem fosforitým nebo thionylchloridem v ekvivalentním množství, v prostředí aromatického nebo halogenovaného uhlovodíku, s výhodou benzenu nebo trichloretylénu, načež se po zředění této reakční směsi 2- až 6násobným objemem esteru kyseliny octové s alkanolem s 1 až 5 atomy uhlíku, s výhodou octanem ethylnatým nebo butylnatým, v ní obsažený surový di-

chlorid v dalším stupni uvádí v reakci s kyselinou 2,4,6-trijod-3-aminobenzoovou při teplotě od 50 °C až k teplotě varu reakční směsi.

Při přípravě dichloridu kyseliny adipové lze kromě uvedených rozpouštědel, tj. benzenu nebo trichloretylénu, používat se stejným efektem i jiných rozpouštědel, například vhodné benzinové frakce, tetrachlormethanu, dichlorethanu, chloroformu, dioxanu, tetrahydrofuranu nebo octanu ethylnatého. Popsaným způsobem připravený dichlorid se neizoluje, ale po zředění značným přebytkem octanu ethylnatého nebo butylnatého se přímo použije k acylaci ekvivalentu kyseliny 2,4,6-trijod-3-aminobenzoové, jež probíhá hladce za vzniku prakticky teoretického množství adipo-bis(2,4,6-trijod-1-karboxy-3-anilidu) vysoké čistoty.

Způsob podle vynálezu přispívá jednak ke zlepšení pracovních podmínek, jednak k ekonomizaci výroby důležité rentgenkontrastní látky.

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

1 mol (146,1 g) kyseliny adipové se suspenduje v 500 ml benzenu (nebo trichloretylénu), přidají se 1,3 až 2 mol fosfortrichloridu (nebo 2 mol thionylchloridu), směs se zahřívá 1 h na 50 °C a 2 h na teplotu varu. Potom se reakční směs zředí 6 litry octanu ethylnatého (nebo butylnatého), přidá se 1,6 mol kyseliny 2,4,6-trijod-3-aminobenzoové a zahřívá se k varu 30 h. Po ochlazení se vyloučený produkt odsaje, promyje octanem ethylnatým a vysuší. Výtěžek adipo-bis(2,4,6-trijod-1-karboxy-3-anilidu) činí 100 % teorie, produkt je dostatečně čistý pro další farmaceutické účely (zpracování dalšími čistícími postupy).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy adipo-bis(2,4,6-trijod-1-karboxy-3-anilidu) reakcí dichloridu kyseliny adipové s kyselinou 2,4,6-trijod-3-aminobenzoovou, v prostředí netečného organického rozpouštědla, vyznačující se tím, že jako výchozího dichloridu kyseliny adipové používá surového produktu, obsaženého v reakční směsi po reakci kyseliny adipové s chloridem fosforu nebo síry, např. chloridem fosforitým nebo thionylchloridem, v prostředí aromatického nebo halogenovaného uhlo-

vodíku, s výhodou benzenu nebo trichloretylénu, načež se po zředění této reakční směsi 2- až 6násobným objemem esteru kyseliny octové s alkanolem s 1 až 5 atomy uhlíku, s výhodou octanem ethylnatým nebo butylnatým, v ní obsažený surový dichlorid v dalším stupni uvádí v reakci s kyselinou 2,4,6-trijod-3-aminobenzoovou při teplotě od 50 °C až k teplotě varu reakční směsi.