

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

62290

Patent dodatkowy
do patentu

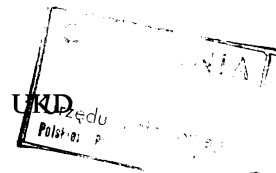
Zgłoszono: 08.VIII.1967 (P 122 102)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 10.III.1971

Kl. 12 q, 6/02

MKP C 07 c, 101/48



Współtwórcy wynalazku: Przemysław Lenkowski, Teresa Dzieciak, Halina Cieślak, Maria Grzejszczak

Właściciel patentu: Grodziskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Przedsiębiorstwo Państwowe, Grodzisk Mazowiecki (Polska)

Sposób wytwarzania farmakopealnie czystych pochodnych kwasów trójjodoamino-benzoesowych stanowiących środki cieniujące do rentgenodiagnostyki

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania farmakopealnie czystych pochodnych kwasów trójjodoaminobenzoesowych stanowiących środki cieniujące do rentgenodiagnostyki na drodze jodowania roztworem chlorku jodu w kwasie solnym kwasu 3-amino lub 3,5-dwuaminobenzoesowego i następnego acylowania grupy lub grup aminowych.

W technologii produkcji środków rentgenodiagnostycznych zagadnienie czystości substancji czynnych posiada szczególne znaczenie, ponieważ preparaty są stosowane dożylnie w dawce około 20 ml 50-% roztworu soli sodowych lub soli N-metyloglikaminowych kwasu 2,4,6-trójjodo-3-acetyloaminobenzoesowego, kwasu 2,4,6-trójjodo-3,5-dwuacetyloaminobenzoesowego lub kwasu (N,N'-adi-pylo-dwu)-3-amino-2,4,6-trójjodobenzoesowego. Przy tak dużych dawkach i tak wysokich stężeniach substancji w roztworze obecność jakichkolwiek zanieczyszczeń może wywołać toksyczne efekty uboczne lub spowodować pojawienie się opalescencji lub zmętnień dyskwalifikujących całkowicie preparat.

Znane sposoby wytwarzania i oczyszczania wymienionych środków cieniujących do rentgenodiagnostyki są żmudne i mało wydajne. Przy jodowaniu kwasu 3-amino- lub 3,5-dwuaminobenzoesowego za pomocą roztworu chlorku jodu w kwasie solnym powstaje mieszanina produktów o ciemno-fioletowym lub prawie czarnym zabarwieniu, zawierająca znaczne ilości szczególnie niepożądanego dwujodopochodnej. Surowy produkt oczyszcza się przez rozpuszczenie w roztworach wodorotlenków alkalicznych lub w amoniaku, częściowe odbarwienie

2

tych roztworów węglem i wykwaszenie produktu, przy czym proces ten powtarza się czasami parokrotnie.

Po zacylowaniu grupy lub grup aminowych surowy produkt jest ponownie oczyszczany w taki sam sposób (rozpuszczenie w roztworze alkalicznym, oczyszczenie roztworu węglem i wykwaszenie), co i w tej fazie jest połączone ze znacznymi stratami, a efekt oczyszczenia jest niewielki.

Niedogodności tych nie posiada sposób według wynalazku, w którym warunki jodowania kwasu 3-amino- lub 3,5-dwuaminobenzoesowego za pomocą roztworu chlorku jodu w kwasie solnym zostały tak dobrane, że uzyskuje się od razu bardzo czysty surowy produkt o barwie jasno-kremowej, z wydajnością bliską ilościowej.

Sposób polega na tym, że alkaliczny roztwór kwasu 3-amino- lub 3,5-dwuaminobenzoesowego przed reakcją z chlorkiem jodu zakwasza się kwasem azotowym do pH=5—6 i roztwór rozcieńcza metanolem. Otrzymany produkt jodowania bez dodatkowego oczyszczania poddaje się w znany sposób acylacji za pomocą bezwodników lub chlorowcobezwodników kwasów organicznych, a otrzymaną zacylowaną pochodną poddaje oczyszczaniu.

Oczyszczenie prowadzi się w ten sposób, że acylowaną pochodną kwasu 2,4,6-trójjodo-3-aminobenzoesowego lub kwasu 2,4,6-trójjodo-3,5-dwuaminobenzoesowego rozpuszcza się w rozcieńczonym, wodnym roztworze wodorotlenku metalu alkalicznego lub w amoniaku i zakwasza roztwór kwasem octowym do pH=3—4, następnie trak-

tuje się węglem aktywnym, przy czym zawarte w produkcie zanieczyszczenia bądź wytrącają się z roztworu (na przykład dwujodopochodne), bądź też adsorbują się na węglu aktywnym. Po oczyszczeniu roztworu produkt wytrąca się silnym kwasem nieorganicznym na przykład kwasem solnym.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się bardzo czyste pochodne kwasów trójjodoaminobenzoesowych, posiadające nieomal teoretyczną zawartość jodu i czystość około 99,5%.

Przykład I. 19 części wagowych kwasu 3-aminobenzoesowego rozpuszcza się w roztworze 5 części wagowych NaOH w 1800 częściach wagowych wody i za pomocą roztworu kwasu azotowego 1 : 2 zakwasza do pH=5. Dodaje się 80 części wagowych metanolu, ogrzewa roztwór do 75°C i w temperaturze 75–80°C w ciągu 25 minut dozuje roztwór 80 części wagowych chlorku jodu w 80 częściach wagowych stężonego kwasu solnego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się i miesza 30 minut, utrzymując temperaturę około 80°C, a następnie ochładza do około 70°C i dodaje porcjami wodorosiarczyny sodowej aż do zupełnego zredukowania nadmiaru chlorku jodu i jodu. Całość pozostawia się do ostygnięcia, a następnie odsącza produkt, przemywa go wodą i suszy. Otrzymaną ilość surowego kwasu 2,4,6-trójjodo-3-aminobenzoesowego rozpuszcza się w 200 częściach wagowych gorącego kwasu octowego, ogrzewa roztwór do wrzenia i dodaje porcjami 70 części wagowych bezwodnika octowego, zawierającego 0,25 części wagowych stężonego kwasu siarkowego. Całość gotuje się 15 minut, ochładza do temperatury pokojowej, odsącza produkt, przemywa kwasem octowym i suszy.

Surowy kwas 2,4,6-trójjodo-3-acetyloaminobenzoesowy rozpuszcza się w temperaturze pokojowej w roztworze 7 części wagowych wodorotlenku sodu w 700 częściach wagowych wody i dodaje 25 części wagowych kwasu octowego. Dodaje się następnie 5 części wagowych węgla aktywnego, miesza i pozostawia na 2–3 godziny. Węgiel wraz z zanieczyszczeniami odsącza się, a bezbarwny przesącz zakwasza kwasem solnym aż do zupełnego wytrącenia produktu. Otrzymuje się z wydajnością około 90% kwas 2,4,6-trójjodo-3-acetyloaminobenzoesowy o czystości 99,5% i odpowiadający wymaganiom Farmakopei Brytyjskiej 1963.

Przykład II. 25 części wagowych technicznego 3-nitrobenzoesanu metylu poddaje się hydrolizie, a następnie (bez wyodrębnienia produktu) redukcji za pomocą siarczynu żelazawego w roztworze amoniakalnym lub redukcji pyłem cynkowym w obecności niewielkiej ilości kwasu solnego. Roztwór po redukcji (po oddzieleniu osadu wodorotlenków żelaza względnie cynku) zakwasza się do pH 5 kwasem azotowym rozcieńczonym w

stosunku 1:2, sączy z węglem i uzupełnia objętość wodą do 1800 ml. Dodaje się następnie 80 części wagowych metanolu i przeprowadza jodowanie w sposób taki sam, jak w przykładzie 1. Analogicznie też przeprowadza się acetylację surowego produktu jodowania oraz oczyszczanie surowego kwasu 2,4,6-trójjodo-3-acetyloaminobenzoesowego, otrzymując ten kwas w postaci tak samo czystej jak w przykładzie 1 z wydajnością 80–85% w przeliczeniu na 3-nitrobenzoesan metylu (wydajność zależy od jakości technicznego 3-nitrobenzoesanu metylu).

Przykład III. 25 części wagowych kwasu 3,5-dwunitrobenzoesowego redukuje się cynkiem w obecności kwasu solnego, otrzymany po oddzieleniu cynku i wodorotlenku cynku roztwór zakwasza kwasem azotowym do pH 6, oczyszcza węglem, uzupełnia objętość wodą do 1800 ml, dodaje 80 części wagowych metanolu, ogrzewa do 30°C i w tej temperaturze joduje roztworem chlorku jodu w stężonym kwasie solnym analogicznie, jak w przykładzie 1. Do reakcji nie dodaje się kwaśnego siarczynu sodowego, natomiast ochładza mieszaninę reakcyjną, odsącza produkt, przemywa wodą i suszy. Produkt ten poddaje się acetylacji, a otrzymany surowy kwas 2,4,6-trójjodo-3,5-dwuacetyloaminobenzoesowy oczyszcza w taki sam sposób, jak podano w przykładzie 1 dla kwasu 2,4,6-trójjodo-3-acetyloaminobenzoesowego, uzyskując produkt o czystości 99%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania farmakopealnie czystych pochodnych kwasów trójjodoaminobenzoesowych stanowiących środki cieniujące do rentgenodiagnostyki na drodze jodowania roztworem chlorku jodu w kwasie solnym kwasu 3-amino- lub 3,5-dwuaminobenzoesowego i następnego acylowania grupy lub grup aminowych, **znamienny tym**, że kwas 3-amino- lub 3,5-dwuaminobenzoesowy zakwasza się kwasem azotowym do pH=3–6,5, najkorzystniej do pH=5–6, zadaje metanolem, następnie joduje, a produkt jodowania po odsączeniu go z mieszaniny poreakcyjnej acyluje się w znany sposób, odsącza i oczyszcza.

2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że surowy produkt acylowania kwasu 2,4,6-trójjodo-3-aminobenzoesowego lub kwasu 2,4,6-trójjodo-3,5-dwuaminobenzoesowego rozpuszcza się w wodnym roztworze wodorotlenku metalu alkalicznego lub w amoniaku, zakwasza kwasem octowym do pH=3–4, traktuje węglem aktywnym, odsącza węgiel wraz z zanieczyszczeniami, a przesącz zakwasza silnym kwasem nieorganicznym w celu wytrącenia czystego produktu.