

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68 076

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12p,8/01

Zgłoszono: 06.IV.1968 (P 126 273)

Pierwszeństwo:

MKP C07d 49/34

Opublikowano: 10.VI.1973

UKD

Współtwórcy wynalazku: Andrzej Bojarski, Stanisław Wasilewski

Właściciel patentu: Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa"
Przedsiębiorstwo Państwowe, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania metanosulfonianu [2-(N-benzyl-N-fenilo)-aminometylo]-imidazolin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania metanosulfonianu [2-(N-benzyl-N-fenilo)-aminometylo]-imidazolin nadającej się do zastrzyków.

Przy otrzymywaniu soli [2-(N-benzyl-N-fenilo)-aminometylo]-imidazolin powstają śladowe ilości produktów rozkładu, tak małe, że wykrywalne tylko chromatograficznie i to przy zastosowaniu specjalnych technik, a niewykrywalne ogólnie stosowanymi metodami analitycznymi. Niektóre z tych produktów rozpadu dają ze śladami metali ciężkich związki o intensywnym zabarwieniu w różnych kolorach od żółtego do fioletowego w zależności od pH środowiska oraz od rodzaju jonów metali ciężkich. Ogólnie znany sposób usuwania śladowych ilości metali ciężkich z metanosulfonianu [2-(N-benzyl-N-fenilo)-aminometylo]-imidazolin przy pomocy soli dwusodowej kwasu etylenodwuaminoczworo-

Celem wynalazku jest uzyskanie preparatu wolnego od zanieczyszczeń produktami rozpadu oraz śladami metali ciężkich, który nie dawałby zabarwienia w ampułkach.

Cel ten osiągnięto przez taki dobór warunków prowadzenia procesu i kolejności poszczególnych operacji otrzymywania metanosulfonianu [2-(N-benzyl-N-fenilo)-aminometylo]-imidazolin, które uniemożliwiłyby powstawanie substancji powodujących zabarwienie i co za tym idzie w e-

2

kie prowadziłyby do otrzymania produktu o odpowiedniej czystości odpowiadającej wymaganiom do przygotowania zastrzyków. Metanosulfonian [2-(N-benzyl-N-fenilo)-aminometylo]-imidazolin wytwarza się przez odpowiednie przygotowanie [2-(N-benzyl-N-fenilo)-aminometylo]-imidazolin, prowadzenie reakcji przez cały czas w ściśle określonych granicach pH przy stałym jego pomiarze, otrzymanie metanosulfonianu w środowisku etanolu bezwodnego i przemywanie go octanem etylu, przy czym cały ten proces prowadzi się chroniąc produkt od światła i kontaktu z metalami ciężkimi.

Według wynalazku w celu usunięcia śladów metali ciężkich zastosowano sól dwusodową kwasu etylenodwuaminoczworoocowego oczyszczając nią nie gotowy preparat, lecz [2-(N-benzyl-N-fenilo)-aminometylo]-imidazolinę, którą najpierw przemywa się kilkakrotnie wodą destylowaną aż do ujemnego wyniku reakcji na chlorki z azotanem srebra w przesączu, po czym maceruje wodnym roztworem soli dwusodowej kwasu etylenodwuaminoczworoocowego o stężeniu około 1% wagowych. Następnie tak oczyszczoną [2-(N-benzyl-N-fenilo)-aminometylo]-imidazolinę rozpuszcza się w alkoholu etylowym i zobojętnia za pomocą kwasu metanosulfonowego do wartości pH = 5,8–6,2. Otrzymany osad surowego metanosulfonianu w znany sposób odsącza się, suszy i krystalizuje z etanolu dodając około 2% wagowo węgla aktywowanego, osad odsącza i suszy ponownie do stałej wagi i zaniku zapachu octanu etylu.

Przykład. 2,04 kg [2-(N-benzyl-N-fenilo)-aminometylo]-imidazolin przemywa się kilkakrotnie wodą destylo-

waną aż do ujemnego wyniku reakcji na chlorki z roztworem azotanu srebra w przesączu, po czym zalewa się do całkowitego jej przykrycia roztworem wodnym soli dwusodowej kwasu etylenodwuaminoczerooctowego o stężeniu 1% wagowych i zostawia na noc. Nazajutrz sączy się, osad przemycwa trzy razy wodą destylowaną i suszy 2 kg przemacerowanej i wysuszonej /2-(N-benzyl-N-fenyl)-aminometylo/-imidazolinę rozpuszcza się w 10 l etanolu i powoli dodaje 0,8 kg kwasu metanosulfonowego w 2 l etanolu do wartości pH = 6. Mieszaninę ochładza się, sączy i suszy. Wydajność wynosi około 92% wydajności teoretycznej. Surowy, suchy metanosulfonian /2-(N-benzyl-N-fenyl)-aminometylo/-imidazolinę krystalizuje się z etanolu w stosunku 1 część metanosulfonianu na 5 części etanolu z dodatkiem 2% wagowych węgla aktywowanego. Przekrystalizowany i oczyszczony produkt suszy się, uciera z etanolem, eterem etylowym lub octanem etylu, sączy ponownie i suszy do stałej wagi. Cały ten proces prowadzi się chroniąc produkt od światła i kontaktu z metalami ciężkimi. Otrzymuje się produkt odpowiadający całkowicie wymaganiom stawianym do zastrzyków, a sporządzone z niego roztwory są bezbarwne i nie ulegają żadnym zabarwieniom z upływem czasu.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania metanosulfonianu /2-(N-benzyl-N-fenyl)-aminometylo/-imidazolinę nadającego się do zastrzyków na drodze reakcji /2-(N-benzyl-N-fenyl)-aminometylo/-imidazolinę z kwasem metanosulfonowym oraz usuwania zanieczyszczeń za pomocą soli kwasu etylenodwuaminoczerooctowego, znamienny tym, że /2-(N-benzyl-N-fenyl)-aminometylo/-imidazolinę przemycwa się wodą destylowaną aż do ujemnego wyniku reakcji na chlorki z azotanem srebra w przesączu, maceruje roztworem soli dwusodowej kwasu etylenodwuaminoczerooctowego o stężeniu około 1% wagowych, osad odsącza, suszy, rozpuszcza w etanolu i roztwór zobojętnia kwasem metanosulfonowym do wartości pH = 5,8–6,2, po czym w znany sposób odsącza się otrzymany surowy metanosulfonian /2-(N-benzyl-N-fenyl)-aminometylo/-imidazolinę, suszy go, krystalizuje z etanolu z dodatkiem około 2% wagowych węgla aktywowanego, suszy ponownie, maceruje octanem etylu, benzenem lub eterem etylowym, odsącza i suszy gotowy produkt przy czym, prowadzi się cały powyższy proces, chroniąc produkt od światła i kontaktu z metalami ciężkimi.