

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

64392

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 o, 16

Zgłoszono: 18.VII.1968 (P 128 191)

Pierwszeństwo:

MKP C 07 c, 103/30

Opublikowano: 29.II.1972

UKD

Współtwórcy wynalazku: Alicja Swirska, Janina Brajtburg

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania dwu-(3-karboksy-2,4,6-trójjodoanilidów) alifatycznych kwasów dwukarboksylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania dwu-(3-karboksy-2,4,6-trójjodoanilidów) alifatycznych kwasów dwukarboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza łańcuch alifatyczny nasycony prosty zawierający 2—4 atomów węgla, przy czym jedna ze znajdujących się w środku łańcucha grup $-\text{CH}_2$ może być zastąpiona przez atom tlenu. Niektóre z tych związków są stosowane w rentgenodiagnostyce woreczka żółciowego i dróg żółciowych, a mianowicie w postaci wodnych roztworów soli sodowej i N-metyloglukaminowej.

Znany sposób otrzymywania tych związków polega na kondensacji dwuchlorków kwasów dwukarboksylowych z kwasem 2,4,6-trójjodo-3-aminobenzoesowym w środowisku benzenu lub chlorobenzenu (opisy patentowe NRF 936 928 i 962 698, opis brytyjski 748 786 oraz opisy USA 2 776 241 i 2 853 424). Sposób ten jest niewygodny z uwagi na wydzielający się w reakcji chlorowódz, który należy pochłaniać w specjalnych urządzeniach. Chlorowódz powoduje przy tym silną korozję stosowanej aparatury.

Okazało się, że można uniknąć wydzielania chlorowodoru przez zastosowanie do reakcji zamiast kwasu 2,4,6-trójjodo-3-aminobenzoesowego jego soli metalu alkalicznego lub amonowej. Uzyskuje się przez to polepszenie warunków bezpieczeństwa i higieny pracy, a poza tym zmniejsza korozję aparatury. Sposób ten jest szczególnie korzystny w przypadku stosowanego zazwyczaj oczyszczania surowego kwasu 2,4,6-trójjodo-3-aminobenzoesowego poprzez jego sól, ponieważ sól ta jest w procesie oczyszczania produktem pośrednim i w sposobie według

2

wynalazku nie zachodzi konieczność wyodrębnienia z niej wolnego kwasu.

Według wynalazku kwas 2,4,6-trójjodo-3-aminobenzoesowy, korzystnie w stanie surowym, przeprowadza się w 5 sól metalu alkalicznego lub amonową, otrzymany roztwór oziębia się, wytrąconą sól wydziela się i suszy, a następnie kondensuje z dwuchlorkiem alifatycznego kwasu dwukarboksylowego o wzorze 2, w którym A ma podane wyżej znaczenie.

Do wytworzenia soli metalu alkalicznego stosuje się 10 nadmiar wodorotlenku, węglanu lub wodorowęglanu metalu alkalicznego w roztworze wodnym, natomiast do wytworzenia soli amonowej stosuje się roztwór wodny amoniaku, przy czym korzystnie jest rozpuścić kwas 15 2,4,6-trójjodo-3-aminobenzoesowy w rozpuszczalniku mieszającym się z wodą, takim jak np. aceton. Otrzymany roztwór soli oziębia się do temperatury około 0°C — 5°C , przy czym sól wytrąca się niemal ilościowo. Kondensację prowadzi się w bezwodnym rozpuszczalniku, takim jak węglowódz aromatyczny, np. ksylen lub chlorobenzen, w temperaturze podwyższonej, w szczególności w temperaturze 80°C — 150°C , przy czym najkorzystniej jest prowadzić reakcję w temperaturze wrzenia 20 mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną.

Po oziębieniu mieszaniny produkt kondensacji od- 25 sącza się i uwalnia od nadmiaru soli nieorganicznych przez rozpuszczenie w wodzie z dodatkiem alkali i następne zakwaszenie roztworu np. kwasem solnym. Wytrącony i wyodrębniony produkt można poddać dalszemu 30 oczyszczaniu w sposób podany w opisach patentowych.

wych nr 47 301 lub nr 56409 w celu uzyskania preparatu nadającego się do sporządzania roztworów iniekcyjnych.

Przykład I. Do 150 ml wody ogrzanej do temperatury 80°C dodano 20 ml 40%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i 100 g surowego kwasu 2,4,6-trójjodo-3-aminobenzoesowego, otrzymanego w znany sposób przez jodowanie kwasu 3-aminobenzoesowego. Po wymieszaniu i rozpuszczeniu kwasu roztwór oziębiono do temperatury około 2°C, a wytrącony osad soli sodowej kwasu 2,4,6-trójjodo-3-aminobenzoesowego odsączono, przemyto zimną wodą i acetonem i wysuszono w temperaturze 100—105°C otrzymując 100 g produktu.

Do 70 ml chlorobenzenu dodano 10,8 g soli sodowej kwasu 2,4,6-trójjodo-3-aminobenzoesowego, wkroplono 1,9 g dwuchlorku kwasu adypinowego i mieszaninę ogrzewano w ciągu 5 godzin w temperaturze wrzenia. Po oziębieniu wytrącony osad odsączono, przemyto, wysuszono i rozpuszczono w 50 ml 0,5 n roztworu wodnego wodorotlenku sodowego. Roztwór zakwaszono rozcieńczonym kwasem solnym, a wytrącony osad odsączono i przemyto uzyskując dwu-(3-karboksy-2,4,6-trójjodoanilid) kwasu adypinowego z wydajnością 90%. Produkt ten oczyszczono do preparatu nadającego się do sporządzania roztworów iniekcyjnych sposobem podanym w opisie patentowym nr 47 301.

Przykład II. W 600 ml roztworu rozpuszczono 100 g surowego kwasu 2,4,6-trójjodo-3-aminobenzoesowego, roztwór ogrzano z węglem aktywnym, przesączono, po czym do gorącego przesączu dodano 30 ml 25%-owej wody amoniakalnej. Po oziębieniu do temperatury 0°C wytrącony osad odsączono, przemyto zimnym acetonem i wysuszono w temperaturze 70—80°C, uzyskując 100 g soli amonowej kwasu 2,4,6-trójjodoaminobenzoesowego.

Do 70 ml o-ksylenu dodano 10,6 g otrzymanej soli amonowej, po czym wkroplono 1,8 g dwuchlorku kwasu dwuglikolowego i ogrzewano mieszaninę reakcyjną w ciągu 2 godzin w temperaturze 100—105°C, a następnie

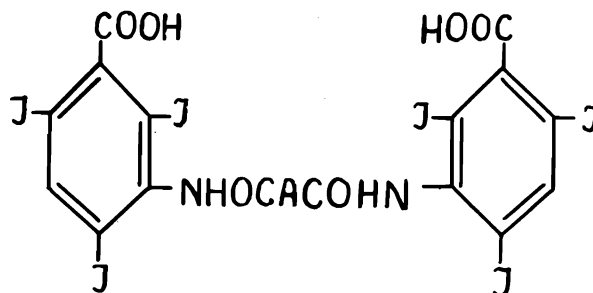
w ciągu 3 godzin w temperaturze wrzenia. Po oziębieniu wytrącony osad odsączono, przemyto, wysuszono i rozpuszczono w 100 ml wody z dodatkiem wody amoniakalnej, po czym roztwór odbarwiono węglem aktywnym i zakwaszono kwasem solnym. Wytrącony osad odsączono i przemyto uzyskując 10,2 g dwu-(3-karboksy-2,4,6-trójjodoanilidu) kwasu dwuglikolowego. Produkt ten oczyszczono do preparatu nadającego się do sporządzania roztworów iniekcyjnych sposobem podanym w opisie patentowym nr 56 409.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania dwu-(3-karboksy-2,4,6-trójjodoanilidów) alifatycznych kwasów dwukarboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza łańcuch alifatyczny nasycony prosty zawierający 2—4 atomów węgla, przy czym jedna ze znajdujących się w środku łańcucha grup $-\text{CH}_2-$ może być zastąpiona przez atom tlenu, **znamienny tym**, że kwas 2,4,6-trójjodo-3-aminobenzoesowy przeprowadza się w sól metalu alkalicznego lub sól amonową przez ogrzewanie z wodnym roztworem wodorotlenku, węglanu lub wodorowęglanu metalu alkalicznego albo też amoniaku, otrzymany roztwór oziębia się, wytrąconą sól wydziela i suszy, kondensuje z dwuchlorkiem alifatycznego kwasu dwukarboksylowego o wzorze 2, w którym A ma podane wyżej znaczenie, a produkt kondensacji oczyszcza od nadmiaru soli przez rozpuszczenie w wodzie z dodatkiem alkali i wykwaszenie i poddaje dalszemu oczyszczeniu do preparatu nadającego się do iniekcji w sposób znany.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w bezwodnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak węglowodór aromatyczny, np. ksylen lub chlorobenzen.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w temperaturze 80—150°C, zwłaszcza w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.



WZÓR 1

CLOCACOCLO

WZÓR 2

Cena zł 10.—