



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 15.IV.1967 (P 120 021)

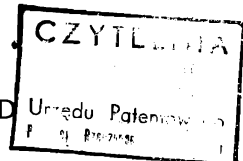
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20.XII.1968

Kl. 12 o, 16

MKP C 07 c

103/26



Współtwórcy wynalazku: dr Barbara Gogolimska, mgr Alicja Rączka

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

**Sposób otrzymywania dwu-(3-karboksy-2,4,6-trójjodoanilidu)
kwasu dwuglikolowego o wysokiej czystości**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania dwu-(3-karboksy-2,4,6-trójjodoanilidu) kwasu dwuglikolowego o wysokiej czystości. Związek ten służy do przyrządzania roztworów iniekcyjnych, zawierających mieszaninę jego soli sodowej i N-metyloglukaminowej, stosowanych w rentgenodiagnostyce dróg żółciowych. Ze względu na to, że preparat ten podaje się dożylnie w dawkach 10—20 ml roztworu o stężeniu 50%, wymagana jest bardzo wysoka czystość związku wyjściowego.

Dwu-(3-karboksy-2,4,6-trójjodoanilid) kwasu dwuglikolowego otrzymuje się w reakcji kondensacji kwasu 2,4,6-trójjodo-3-amino-benzoowego z dwuchlorkiem kwasu dwuglikolowego. Znany jest sposób oczyszczania surowego produktu kondensacji przez kilkakrotne rozтворzenie go w stechiometrycznej ilości 0,5 normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, odbarwienie węglem aktywnym i wykwaszenie 1 normalnym kwasem solnym. Oczyszczanie to nie daje jednak zadowalających wyników, gdyż nie oddziela się w ten sposób zanieczyszczeń o charakterze kwasowym, co powoduje, że otrzymany 50% roztwór dwu-(3-karboksy-2,4,6-trójjodoanilidu) kwasu dwuglikolowego w 1 normalnym wodnym roztworze wodorotlenku sodowego wykazuje zabarwienie ciemniejsze, niż roztwór nr 1 w skali barw według Farmakopei Polskiej III.

Stwierdzono, że w odróżnieniu od zanieczyszczeń, występujących w surowym produkcie kondensacji,

2

dwu-(3-karboksy-2,4,6-trójjodoanilid) kwasu dwuglikolowego tworzy trudno rozpuszczalne w metanolu nieznane dotąd sole, a mianowicie sól amonową oraz sole zasad organicznych, takich jak dwuetanoloamina, pirydyna, morfolina i inne. Właściwość ta została wykorzystana dla oczyszczania tego związku.

Według wynalazku surowy produkt kondensacji kwasu 2,4,6-trójjodo-3-aminobenzoowego z dwuchlorkiem kwasu dwuglikolowego zawieszają w metanolu i działają amoniakiem lub zasadą organiczną, wytrąconą sól wyodrębnia się, np. przez odsączenie, przemycia metanolem i ewentualnie suszy. Otrzymaną sól, wilgotną lub w stanie suchym, rozтворя w metanolu, zawierającym wodorotlenek metalu alkalicznego, roztwór odbarwia się, na przykład za pomocą węgla aktywnego, a po odsączeniu go zakwasza mocnym kwasem mineralnym, korzystnie kwasem solnym, do wartości pH około 2. Wytrącony dwu-(3-karboksy-2,4,6-trójjodoanilid) kwasu dwuglikolowego wyodrębnia się, po przemyciu i ewentualnym wysuszeniu rozтворя w metanolu zawierającym wodorotlenek metalu alkalicznego, roztwór odbarwia się i zakwasza kwasem mineralnym. Wytrącony osad wyodrębnia się, po przemyciu i ewentualnym wysuszeniu rozтворя w wodnym roztworze wodorotlenku metalu alkalicznego, po czym roztwór odbarwia się i zakwasza kwasem mineralnym. Wytrącony osad wyodrębnia się, dokładnie przemycia wodą

destylowaną aż do zaniku w przemysłkach anionów nieorganicznych i suszy.

Sposób oczyszczania według wynalazku pozwala uzyskać z dużą wydajnością dwu-(3-karboksy-2,4,6-trójjodoanilid) kwasu dwuglikowego o wysokiej czystości, nadający się do przyrządzania roztworów iniekcyjnych.

Przykład. 10,6 g surowego produktu kondensacji kwasu 2,4,6-trójjodo-3-aminobenzoowego z dwuchlorkiem kwasu dwuglikowego zawieszono w metanolu i dodano 2 ml 25% wodnego roztworu amoniaku. Po oziębieniu do temperatury 0° odsączono osad soli amonowej i przemyto metanolem. Mokry osad roztworzono w metanolu z dodatkiem 2 ml 40% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, roztwór odbarwiono za pomocą węgla aktywnego i po odsączeniu od węgla przesącz zakwaszono stężonym kwasem solnym do wartości pH = 2. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono w temperaturze 70°. Otrzymano 9,7 g dwuwodnego dwu-(3-karboksy-2,4,6-trójjodoanilid) kwasu dwuglikowego, co stanowi 89% wydajności teoretycznej.

Otrzymany osad roztworzono w metanolu z dodatkiem 1,2 ml 40% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, roztwór odbarwiono węglem aktywnym i zakwaszono stężonym kwasem solnym do wartości pH = 2. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono w temperaturze 70°C. Wydajność 9 g (93%).

Otrzymany osad roztworzono w wodzie destylowanej zawierającej 1,2 ml 40% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Roztwór odbarwiono węglem aktywnym, przesącz zakwaszono stężonym kwasem solnym do wartości pH = 2, wytrącony

osad odsączono, przemyto wodą destylowaną aż do zaniku w przemysłkach reakcji na obecność anionów chlorkowych i wysuszono w temperaturze 70°C. Wydajność 8,4 g (93%). 50% roztwór otrzymanego produktu w 1 normalnym roztworze wodorotlenku sodowego był bezbarwny i odpowiadał roztworowi nr 1 w skali barw według Farmakopei Polskiej III.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania dwu-/3-karboksy-2,4,6-trójjodoanilidu/ kwasu dwuglikowego o wysokiej czystości, **znamienny tym**, że surowy produkt kondensacji kwasu 2,4,6-trójjodo-3-aminobenzoowego z dwuchlorkiem kwasu dwuglikowego zawieszono w metanolu i działa się amoniakiem lub zasadą organiczną taką jak dwuetanoloamina, pirydyna, morfolina, a następnie wytrąconą sól dwu-/3-karboksy-2,4,6-trójjodoanilidu/ kwasu dwuglikowego wyodrębnia się i roztwarza w metanolowym roztworze wodorotlenku metalu alkalicznego, roztwór odbarwia się np. za pomocą węgla aktywnego i zakwasza mocnym kwasem mineralnym, w szczególności kwasem solnym, wytrącony osad wyodrębnia się i roztwarza w metanolowym roztworze wodorotlenku metalu alkalicznego, otrzymany roztwór odbarwia się i zakwasza kwasem mineralnym, wytrącony osad wyodrębnia się i roztwarza w wodnym roztworze wodorotlenku metalu alkalicznego, roztwór odbarwia się i zakwasza kwasem mineralnym, po czym wytrącony osad wyodrębnia się, przemywa wodą destylowaną aż do zaniku w przesączu reakcji na obecność anionów nieorganicznych i suszy.