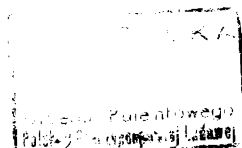


C07d 31/48



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 39710

Kl. 12 p, 1/01

Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne*)

Przedsiębiorstwo Państwowe

Starogard, Polska

Sposób otrzymywania salazopiryny 2-[1'-karboksy-2'oksybenzeno-(5'-azo-4'')-benzeno-1'' sulfonamido]-pirydyny o wysokiej czystości

Patent trwa od dnia 28 grudnia 1955 r.

Salazopiryna jest ważnym lekiem sulfamidowym, dość szeroko stosowanym, przede wszystkim do leczenia schorzeń gośćcowych. Niestety, preparaty znajdujące się na rynku, zarówno pochodzenia krajowego jak i zagranicznego, wykazują znaczną toksyczność.

Stwierdzono za pomocą chromatografii bibułkowej, że salazopiryna krajowa, jak również, w nieco mniejszym stopniu, produkt pochodzenia zagranicznego, posiadają szereg zanieczyszczeń głównie w postaci połączeń azowych, oraz substancji smolistych.

Synteza salazopiryny polegająca na sprzęgnięciu soli dwuazoniowej sulfanilamidopirydyny z kwasem salicylowym przebiega bardzo opornie. Jako produkty uboczne przy syntezie salazopiryny powstają związki azowe niekryształiczne, o stosunkowo dużej cząsteczce, trudne do oddzielenia.

Dotychczas otrzymywano preparat o zawartości 88% salazopiryny. Dokładniejsze oczyszczenie było niemożliwe, gdyż salazopiryna nie rozpuszcza się prawie wcale w rozpuszczalnikach obojętnych i kwaśnych, a w roztworach nawet słabych alkali ulega rozkładowi.

Według wynalazku stwierdzono, że salazopiryna, czyli 2 — [1'—karboksy — 2'oksy-benzeno—(5'—azo—4'') benzeno—1' sulfamido] — pirydyna, tworzy dobrze krystalizujący związek z dwoma cząsteczkami pirydyny o składzie $C_{18}H_{14}O_5N_4S \cdot 2 C_5H_5N$, podczas gdy zanieczyszczenia pozostają w ługu macierzystym. W celu otrzymania czystej salazopiryny, związek ten odśadcza się, przemywa, następnie rozpuszcza w wodzie i zakwasza. Wytrącona z kwaśnego roztworu salazopiryna wykazuje przy badaniach chromatograficznych jednorodność. Jej temperatura topnienia wynosi powyżej $240^{\circ}C$, a czystość oznaczona metodą spektrofotometryczną 98%.

Przykład I. 2 części salazopiryny niskoprecenowej rozpuszcza się w temperaturze po-

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest inż. mgr Andrzej Rudnicki.

kojowej w 5 częściach pirydyny technicznej. Po upływie $\frac{1}{2}$ do kilku godzin, w zależności od ilości zanieczyszczeń, wykrystalizowuje połączenie o składzie $C_{12}H_{14}O_5N_4S \cdot 2 C_6H_5N$, które się odsąca i przemywa nie wielką ilością pirydyny. Dobrze odsączony produkt rozpuszcza się w około 20 częściach wody, miesza w ciągu godziny, a następnie ogrzany do temperatury $70^{\circ}C$ roztwór zakwasza kwasem solnym (wobec papierka kongo) w celu wytrącenia salazopiryny. Po ostygnięciu osad odsąca się, przemywa wodą destylowaną i suszy. Pokrystaliczne ługi pirydynowe, bądź zagęszcza się pod próżnią i poddaje krystalizacji, postępując jak wyżej, bądź w przypadku dużej ilości zanieczyszczeń rozcieńcza 2—3 częściami wody i odpędza wodno-pirydynowy azeotrop pod normalnym, lub lepiej zmniejszonym ciśnieniem, pozostawiając w kolbie destylacyjnej około $\frac{1}{3}$ roztworu. W tych warunkach większość zanieczyszczeń wypada w postaci smolistej. Przesączony pozostały roztwór rozcieńcza się wodą i zakwasza do reakcji kwaśnej wobec papierka kongo. Uzyskany produkt po przemyciu i wysuszeniu wykazuje zawartość do 95% salazopiryny.

Przykład II. 1 część salazopiryny niskoprocentowej rozpuszcza się w mieszaninie 2 części pirydyny i 4 części benzenu, sączy i pozo-

stawia do krystalizacji. Wykrystalizowane połączenie odsąca się i przemywa benzenem. Odsączony, prawie suchy produkt, rozpuszcza się w wodzie i postępuje dalej jak w przykładzie I. W przypadku otrzymania grubokrystalicznego produktu, trudno ulegającego rozkładowi, należy rozpuścić go w około 1 normalnym roztworze wodnym amoniaku, a po rozcieńczeniu wodą wytrącić przez zakwaszenie salazopirynę, odsączyć, przemycić i wysuszyć.

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

Sposób otrzymywania salazopiryny, 2-[1'karboksy-2'-oksy-benzeno— (5'azo—4'')—benzeno— 1''—sulfonamido] pirydyny, o wysokiej czystości, znamienny tym, że otrzymaną z syntezy zanieczyszczoną salazopirynę przeprowadza się w krystaliczne połączenie z pirydyną, które to połączenie po przesączeniu i przemyciu poddaje się następnie rozkładowi w środowisku wodnym, przy czym czystą salazopirynę wytrąca się przez zakwaszenie wodnego roztworu.

S t a r o g a r d z k i e Z a k ł a d y
F a r m a c e u t y c z n e

P r z e d s i ę b i o r s t w o P a ń s t w o w e

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych