

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044812**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|--|--|
| (45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.02 | (51) Int. Cl. <i>C07D 213/20</i> (2006.01)
<i>C07D 213/81</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4425</i> (2006.01)
<i>A61K 31/14</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки
202292895 | |
| (22) Дата подачи заявки
2022.11.09 | |

(54) СПОСОБ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА N-МЕТИЛ-4-БЕНЗИЛКАРБАМИДОПИРИДИНИЯ ЙОДИДА

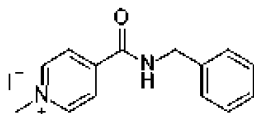
- | | |
|---|---|
| (43) 2023.09.27 | (56) RU-C1-2689775
EA-A1-201900497
WO-A1-2011158058 |
| (96) 2022000102 (RU) 2022.11.09 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОТКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ
ОБЩЕСТВО "АВЕКСИМА" (RU) | КРЮКОВ Ю.А. и др. Разработка
технологии получения N-метил-4-
бензилкарбамидопиридиния йодида,
ПОЛЗУНОВСКИЙ ВЕСТНИК, 2013, №3,
с. 119-124 весь текст |
| (72) Изобретатель:
Ткаченко Елена Васильевна (RU) | |
| (74) Представитель:
Мурзина О.П. (RU) | |

-
- (57) Изобретение относится к области фармацевтики, а именно, к способу промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида. Способ промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида, включающий первую стадию, на которой получают бензиламид изоникотиновой кислоты, вторую стадию, на которой алкилируют бензиламид изоникотиновой кислоты йодистым метилом в растворителе, третью стадию, на которой осуществляют очистку N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида. Причем согласно изобретению, на первой стадии бензиламид изоникотиновой кислоты получают взаимодействием метилового эфира изоникотиновой кислоты и бензиламина, полученный расплав бензиламида изоникотиновой кислоты охлаждают, добавляют ксилол, перемешивают, фильтруют, охлаждают и выдерживают для формирования осадка, затем суспензию бензиламида изоникотиновой кислоты фильтруют на центрифуге и осадок промывают ксилолом. На второй стадии добавление йодистого метила в раствор бензиламида изоникотиновой кислоты в 90% изопропиловом спирте осуществляют постоянным приливом в течение 1,5 часов, по окончании прилива реакционную массу нагревают до температуры 80-82°C. Затем нагрев отключают и без использования принудительного охлаждения температуру реакционной массы доводят до температуры 35-40°C, далее включают принудительное охлаждение и доводят температуру смеси до 10-15°C. После чего перемешивают смесь при этой температуре в течение 1 часа, фильтруют осадок N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида, промывают, отжимают, сушат в вакууме.

B1**044812****044812****B1**

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к способу промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида, отвечающего требованиям качества фармакопей USPNF, EP, ГФ XIII.

Получаемый продукт в процессе синтеза N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодид (энисамия йодид) с формулой



Известен способ получения энисамия йодида, охарактеризованный в патентном документе RU 2429230, 27.05.2010.

Способ промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида по патентному документу [1] включает первую стадию, на которой получают бензиламид изоникотиновой кислоты взаимодействием изоникотиновой кислоты и бензиламина при нагреве с отгонкой воды и избыточного бензиламина с последующим охлаждением реакционной массы до температуры 80-100°C и растворением при перемешивании в толуоле, фильтрованием горячего раствора, его охлаждением с формированием осадка бензиламида изоникотиновой кислоты, вторую стадию, на которой алкилируют бензиламид изоникотиновой кислоты йодистым метилом в растворителе-аcetоне при повышенной температуре с последующим охлаждением реакционной массы, ее фильтрацией и сушкой, третью стадию, на которой осуществляют очистку N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида путем обработки раствора N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида активированным углем с последующим отделением угля фильтрацией, охлаждением раствора и перекристаллизацией очищенного N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида из воды.

К недостатку способа по патенту [1] можно отнести то, что в конечном продукте -N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодиде не достигаются нормы содержания остаточных растворителей, относящихся ко 2 и 3 классам токсичности.

Из уровня техники известно техническое решение по патенту RU 2689775, 02.11.2018 (далее - [2]), касающееся способа промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида.

Предложенный способ промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида по [2] включает три стадии.

На первой стадии получают бензиламид изоникотиновой кислоты взаимодействием изоникотиновой кислоты и бензиламина при нагреве с отгонкой воды и избыточного бензиламина с последующим охлаждением реакционной массы до температуры 80-100°C и растворением при перемешивании в толуоле, фильтрованием горячего раствора, его охлаждением с формированием осадка бензиламида изоникотиновой кислоты.

На второй стадии способ промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида алкилируют бензиламид изоникотиновой кислоты йодистым метилом в растворителе при повышенной температуре с последующим охлаждением реакционной массы, ее фильтрацией и сушкой.

На третьей стадии способ промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида включает очистку N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида путем обработки раствора N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида активированным углем с последующим отделением угля фильтрацией, охлаждением раствора и перекристаллизацией очищенного N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида.

Техническое решение по патентному документу [2] направлено на получение N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида с высокой степенью чистоты, снижение расхода реагентов при сохранении выхода метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида и снижение возможности загрязнения окружающей среды.

Здесь необходимо отметить следующие недостатки способа по патентному документу [2].

Данный способ не позволяет получать конечный продукт - N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодид из эфира никотиновой кислоты, растворением в отличных от толуола растворителях.

Так, изоникотиновая кислота является твердой, что создает трудности в ее дозировании при осуществлении способа по решению [2].

При загрузке твердой изоникотиновой кислоты затруднена ее подача равными порциями в реактор, вследствие налипания конгломератов кислоты на стенки воронки и входной участок реактора. В итоге данное обстоятельство приводит к неполному реагированию изоникотиновой кислоты с другими веществами при осуществлении способа по патенту [2].

При этом метиловый эфир изоникотиновой кислоты имеет другое физическое состояние по сравнению с изоникотиновой кислотой, а именно он является жидкостью.

Использование при производстве метилового эфира изоникотиновой кислоты позволяет повысить выход N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида за счет повышения точности дозирования веществ и упрощения технологии изготовления N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида.

Кроме того, в способе по патенту [2], на второй его стадии для алкирования используется йодистый метил.

Алкирующее соединение йодистый метил относится к веществам второго класса опасности, вызывающим выраженные структурно-морфологические изменения в органах и тканях.

Местное действие алкилирующих соединений проявляется в развитии патологических процессов в местах их аппликации.

Симптомами отравления йодистым метилом являются: "пузыри" на коже, тошнота, рвота, понос, скудное мочеотделение, головокружение, неясная речь, расстройство зрения, атаксия, дрожь, раздражительность, коматозное состояние.

Как правило, через неделю после отравления йодистым метилом пациент выздоравливает. Однако, возможно, возобновление симптомов отравления на 6 день со дня контакта работника с йодистым метилом, после которого наступает внезапная смерть из-за скоротечной бронхопневмонии.

Таким образом, для снижения вероятности отравления персонала йодистым метилом в предложенном способе на второй его стадии, в полтора раза сокращено время работы персонала с йодистым метилом.

Необходимо также отметить, что использование при получении N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида твердой изоникотиновой кислоты приводит к возникновению побочной реакции с образованием аммиака. Поэтому при загрузке изоникотиновой кислоты в реактор, из загрузочного люка реактора резко выделяется газообразный аммиак.

Известно, что аммиак относится к токсичным веществам четвертого уровня опасности. По физиологическому действию на организм аммиак относится к группе веществ удушающего и нейротропного действия, способных при ингаляционном поражении вызвать токсический отёк лёгких и тяжёлое поражение нервной системы.

Таким образом, замена изоникотиновой кислоты (содержащей нитрогруппу) на метиловый эфир изоникотиновой кислоты также позволяет исключить и контакт персонала с токсичным аммиаком.

Эти обстоятельства позволяют добиться снижения интоксикации персонала и предотвращения химических отравлений на рабочих местах по сравнению с решением по патенту [2].

Кроме того, в предложенном способе в отличие от способа по патенту [2] вместо растворителя толуола используется ксилол.

Известно, что толуол имеет низкие пределы взрываемости. Взрыв может произойти при его концентрации в паровоздушной смеси от 1,3-6,7%. Это обстоятельство объясняется тем, что температура вспышки толуола составляет всего лишь 5°C.

Поэтому использование толуола при производстве N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида приводит к повышенной пожароопасности и взрывоопасности.

При том, что способ по патенту [2] проводится при температурах существенно больших, чем температура его вспышки.

Поэтому для повышения пожарной и взрывной защиты производственных помещений в заявленном решении используется ксилол, температура вспышки которого в несколько раз выше, а именно 29°C.

Таким образом, технический результат заявленного решения заключается в повышении выхода N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида за счет повышения точности дозирования веществ и упрощения технологии изготовления N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида, снижении интоксикации работников и предотвращения химических отравлений на рабочих местах, снижении взрыво и пожаро опасности на производстве.

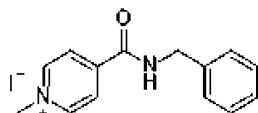
Предложенный способ промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида включает первую стадию, на которой получают бензиламид изоникотиновой кислоты, вторую стадию, на которой алкилируют бензиламид изоникотиновой кислоты йодистым метилом в растворителе, третью стадию, на которой осуществляют очистку N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида.

Причем согласно заявленному решению на первой стадии бензиламид изоникотиновой кислоты получают взаимодействием метилового эфира изоникотиновой кислоты и бензиламина, полученный расплав бензиламида изоникотиновой кислоты охлаждают, добавляют ксилол, перемешивают, фильтруют, охлаждают и выдерживают для формирования осадка, затем суспензию бензиламида изоникотиновой кислоты фильтруют на центрифуге и осадок промывают ксилолом, на второй стадии добавление йодистого метила в раствор бензиламида изоникотиновой кислоты в 90% изопропиловом спирте осуществляют постоянным приливом в течение 1,5 часов, по окончании прилива реакционную массу нагревают до температуры 80-82°C, нагрев отключают и без использования принудительного охлаждения температуру реакционной массы доводят до температуры 35-40°C, далее включают принудительное охлаждение и доводят температуру смеси до 10-15°C, перемешивают смесь при этой температуре в течение 1 часа, фильтруют осадок N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида, промывают, отжимают, сушат в вакууме.

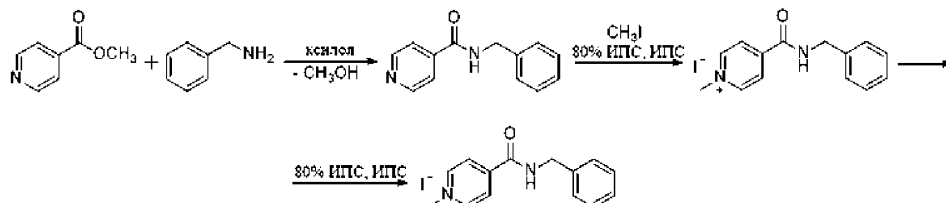
Способ получения энисамия йодида согласно изобретению может быть осуществлен, например, следующим образом.

Так, N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодид (энисамия йодида) имеет следующую струк-

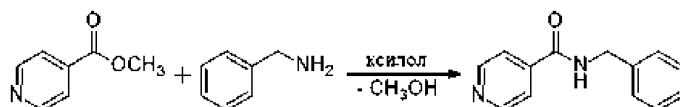
турную формулу



Способ промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида согласно данному изобретению включает три стадии, которые приведены на схеме ниже.



Рассмотрим первую стадию предложенного способа промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида



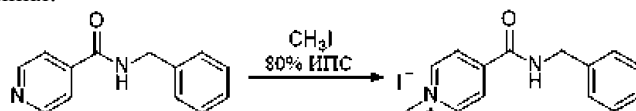
На первой стадии получают бензиламид изоникотиновой кислоты взаимодействием метилового эфира изоникотиновой кислоты и бензиламина при двухступенчатом нагреве с отгонкой метанола при температуре 140-145°C и избыточным бензиламином при температуре 190-200°C.

После завершения отгонки избыточного бензиламина реакционную массу охлаждают до температуры 100-105°C и растворяют при перемешивании в ксилоле, горячий раствор фильтруют, охлаждают до 10-15°C и отфильтровывают полученный осадок бензиламида изоникотиновой кислоты на центрифуге.

Затем отфильтрованный осадок полупродукта промывают ксилолом и сушат на центрифуге при комнатной температуре.

Выход сухого бензиламида изоникотиновой кислоты по приведенной оптимальной схеме составляет 94% от теоретического.

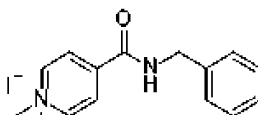
Рассмотрим вторую стадию предложенного способа промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния:



На второй стадии получают технический N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодид (полученный на первой стадии) алкилированием бензиламида изоникотиновой кислоты йодистым метилом. Добавление йодистого метила в раствор бензиламида изоникотиновой кислоты в 90% изопропиловом спирте осуществляют постоянным приливом в течение 1,5 часов, по окончании прилива реакционную массу нагревают до температуры 80-82°C, нагрев отключают и без использования принудительного охлаждения температуру реакционной массы доводят до температуры 35-40°C, далее включают принудительное охлаждение и доводят температуру смеси до 10-15°C, перемешивают смесь при этой температуре в течение 1 часа, фильтруют осадок N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида, промывают, отжимают, сушат в вакууме.

Выход технического энисамия йодида составляет 94% от теоретического.

На третьей стадии осуществляют получение фармакопейного N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида



На данной стадии осуществляют очистку технического N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида путем его растворения при нагревании в 80% водном изопропиловом спирте, обработки раствора активированным углем с последующим кипячением раствора, отделением угля фильтрацией и охлаждением фильтрованного раствора до 10-15°C с кристаллизацией очищенного N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида.

После чего выпавший осадок энисамия йодида отфильтровывают, промывают на фильтре охлажденным абсолютированным изопропиловым спиртом и сушат под вакуумом при температуре 50°C до постоянной массы.

Выход фармакопейного энисамия йодида составляет 93% от теоретического.

Содержание основного вещества по данным ВЭЖХ 99,98%.

Суммарный выход фармакопейного энисамия йодида на 3 стадии в расчете на метиловый эфир изоникотиновой кислоты по описанной выше схеме составляет 82%.

Экспериментальная часть.

Примеры осуществления способа по изобретению и сравнительные примеры.

Представленные ниже примеры иллюстрируют наиболее предпочтительные варианты осуществления изобретения.

Примеры по осуществлению первой стадии предложенного способа.

Пример 1. Получение бензиламида изоникотиновой кислоты из изоникотиновой кислоты с использованием ксилола.

В оборудованный мешалкой и рубашкой реактор объемом 100 литров помещают 14,1 кг (131,99 моль, 1,30 эквив.) бензиламина, нагревают до температуры 120-125°C и добавляют 12,5 кг (101,54 моль, 1 эквив.) изоникотиновой кислоты равными порциями через каждые пять минут в течение 40 мин.

Смесь нагревают до температуры 155-160°C и выдерживают при этой температуре 6 ч, отгоняя образующуюся в ходе реакции воду с примесью бензиламина.

После этого реакционную массу нагревают до температуры 190-195°C и выдерживают в течение 1 часа для отгонки избытка бензиламина.

Полученный расплав бензиламида изоникотиновой кислоты охлаждают до температуры 100-105°C, добавляют 50 л ксилола, перемешивают в течение 15 мин и фильтруют от остатков изоникотиновой кислоты в реактор-кристаллизатор.

Полученный раствор охлаждают до температуры 10-15°C и выдерживают в течение 1 ч для формирования осадка.

Далее суспензию бензиламида изоникотиновой кислоты в ксилоле фильтруют на центрифуге и промывают осадок 10 л ксилола.

Промытый и отжатый продукт сушат при комнатной температуре (25-30°C).

Выход сухого бензиламида изоникотиновой кислоты составляет 19,8 кг (92%).

Пример 2. Получение бензиламида изоникотиновой кислоты из изоникотиновой кислоты с использованием толуола.

Пример полностью аналогичен примеру 1 за исключением использования в качестве растворителя толуола вместо ксилола в том же объеме.

Выход сухого бензиламида изоникотиновой кислоты составляет 19,2 кг (89%).

Пример 3. Получение бензиламида изоникотиновой кислоты из метилового эфира изоникотиновой кислоты с использованием ксилола.

В оборудованный мешалкой и рубашкой реактор помещают 4,71 кг (44,00 моль, 1,30 эквив.) бензиламина, нагревают до температуры 120-125°C и добавляют 4,64 кг (4,00 л, 33,85 моль, 1 эквив.) метилового эфира изоникотиновой кислоты постоянным приливом в течение 15 мин.

Смесь нагревают до температуры 140-145°C и выдерживают при этой температуре 6 ч, отгоняя образующийся в ходе реакции метанол с примесью бензиламина.

После этого реакционную массу нагревают до температуры 190-200°C и выдерживают в течение 1 часа для отгонки избытка бензиламина.

Полученный расплав бензиламида изоникотиновой кислоты охлаждают до температуры 100-105°C, добавляют 16,4 л ксилола, перемешивают в течение 20 мин и фильтруют в реактор-кристаллизатор.

Полученный раствор охлаждают до температуры 10-15°C и выдерживают в течение 1 ч для формирования осадка.

Далее суспензию бензиламида изоникотиновой кислоты в ксилоле фильтруют на центрифуге и осадок промывают 10 л ксилола.

Промытый и отжатый продукт сушат на центрифуге при комнатной температуре (25-30°C). Выход сухого бензиламида изоникотиновой кислоты составляет 6,77 кг (94%).

Пример 4. Получение бензиламида изоникотиновой кислоты из этилового эфира изоникотиновой кислоты с использованием ксилола.

В оборудованный мешалкой и рубашкой реактор помещают 4,71 кг (44,00 моль, 1,30 эквив.) бензиламина, нагревают до температуры 120-140°C и добавляют 5,12 кг (5,07 л, 33,85 моль, 1 эквив.) этилового эфира изоникотиновой кислоты постоянным приливом в течение 15 мин.

Смесь нагревают до температуры 140-145°C и выдерживают при этой температуре 6 ч, отгоняя образующийся в ходе реакции этанол с примесью бензиламина.

После этого реакционную массу нагревают до температуры 190-200°C и выдерживают в течение 1 часа для отгонки избытка бензиламина.

Полученный расплав бензиламида изоникотиновой кислоты охлаждают до температуры 100-105°C, добавляют 16,4 л ксилола, перемешивают в течение 20 мин и фильтруют в реактор-кристаллизатор.

Полученный раствор охлаждают до температуры 10-15°C и выдерживают в течение 1 ч для форми-

рования осадка.

Далее суспензию бензиламида изоникотиновой кислоты в ксилоле фильтруют на центрифуге, осадок промывают 10 л ксилола.

Промытый и отжатый продукт сушат при комнатной температуре (25-30°C). Выход сухого бензиламида изоникотиновой кислоты составляет 6,71 кг (93%).

Примеры для осуществления второй стадии предложенного способа.

Пример 5. Получение технического энисамия йодида в 90% водном изопропиловом спирте.

В оборудованный мешалкой и рубашкой реактор помещают 60 л 90% водного изопропилового спирта.

При перемешивании добавляют 10,0 кг (47,11 моль, 1 эквив.) бензиламида изоникотиновой кислоты.

После растворения продукта в реакционную массу постоянным приливом добавляют 10,0 кг (70,67 моль, 1,5 эквив.) метила йодистого в течение 1,5 часов.

По окончании прилива реакционную массу в течение 1 часа нагревают до температуры 80-82°C и перемешивают при этой температуре в течение 2 часов.

Нагрев отключают и без использования принудительного охлаждения температуру реакционной массы доводят до температуры 35-40°C, далее включают принудительное охлаждение и доводят температуру реакционной массы до 10-15°C, при этой температуре смесь перемешивают в течение 1 часа.

Технический энисамия йодид отфильтровывают, промывают на фильтре абсолютированным изопропиловым спиртом и сушат в вакуумной сушилке при температуре 45-50°C. Количественный выход технического энисамия йодида - 15,7 кг (94%).

Пример 6. Получение технического энисамия йодида в 80% водном этиловом спирте.

Пример полностью аналогичен примеру 5 за исключением использования вместо 90% водного изопропилового спирта 80% водного этилового спирта в качестве растворителя для проведения реакции и использования вместо абсолютированного изопропилового спирта абсолютированного этилового спирта для промывки продукта на фильтре.

Температура нагрева реакционной массы 76-78°C вместо 80-82°C. Количественный выход технического энисамия йодида - 14,9 кг (89%).

Пример 7. Получение технического энисамия йодида в 96% водном этиловом спирте.

Пример полностью аналогичен примеру 5 за исключением использования вместо 90% водного изопропилового спирта 96% этилового спирта в качестве растворителя для проведения реакции и использования вместо абсолютированного изопропилового спирта 96% этилового спирта для промывки продукта на фильтре.

Температура нагрева реакционной массы 76-78°C вместо 80-82°C. Количественный выход технического энисамия йодида - 15,3 кг (92%).

Пример 8. Получение технического энисамия йодида в 80% водном метиловом спирте.

Пример полностью аналогичен примеру 5 за исключением использования вместо 90% водного изопропилового спирта 80% водного метилового спирта в том же объеме в качестве растворителя для проведения реакции и использования вместо абсолютированного изопропилового спирта абсолютированного метилового спирта для промывки продукта на фильтре. Температура нагрева реакционной массы 60-62°C. Количественный выход технического энисамия йодида - 14,5 кг (87%).

Пример 9. Получение технического энисамия йодида в 80% водном н-пропиловом спирте.

Пример полностью аналогичен примеру 5 за исключением использования вместо 90% водного изопропилового спирта 80% водного н-пропилового спирта в том же объеме в качестве растворителя для проведения реакции и использования вместо абсолютированного изопропилового спирта абсолютированного н-пропилового спирта для промывки продукта на фильтре.

Температура нагрева реакционной массы 95-97°C. Количественный выход технического энисамия йодида - 15,6 кг (93%).

Примеры осуществления третьей стадии изобретения по предложенному способу.

Пример 10. Получение фармакопейного энисамия йодида в 80% водном изопропиловом спирте.

В оборудованный мешалкой и рубашкой реактор помещают 15 кг технического энисамия йодида и 90 л 80% водного изопропилового спирта (в соотношении 1:6 массы энисамия йодида к объему растворителя).

При перемешивании нагревают реакционную массу до температуры 70-75°C (до полного растворения) и добавляют 0,45 кг активированного угля (3% от веса продукта).

Нагревают реакционную массу до температуры 82-84°C, перемешивают при кипении 30 мин и фильтруют смесь от угля.

Полученный раствор охлаждают без использования принудительного охлаждения в реактор-кристаллизаторе до температуры 35-40°C, далее включают принудительное охлаждение и доводят температуру смеси до 10-15°C.

При данной температуре смесь перемешивают в течение 1 ч. Осадок энисамия йодида отфильтровывают, промывают на фильтре охлажденным до 10°C абсолютированным изопропиловым спиртом, су-

шат под вакуумом при температуре 50°C до постоянной массы.

Выход фармакопейного энисамия йодида - 13,9 кг (93%). Содержание основного вещества по данным ВЭЖХ 99,98%.

Пример 11. Получение фармакопейного энисамия йодида в 80% водном метиловом спирте.

Пример полностью аналогичен примеру за исключением использования вместо 80% водного изопропилового спирта 80% водного метилового спирта в соотношении 1:5 массы энисамия йодида к объему растворителя на этапе перекристаллизации и использованием метилового спирта для промывки осадка.

Первоначальный нагрев проводится до температуры 55-60°C. Выход фармакопейного энисамия йодида - 12,7 кг (85%). Содержание основного вещества по данным ВЭЖХ 99,79%.

Пример 12. Получение фармакопейного энисамия йодида в 80% водном этиловом спирте.

Пример полностью аналогичен примеру 10 за исключением использования вместо 80% водного изопропилового спирта 80% водного этилового спирта в соотношении 1:5 массы энисамия йодида к объему растворителя на этапе перекристаллизации и использованием 96% этилового спирта для промывки осадка.

Первоначальный нагрев проводится до температуры 60-65°C. Выход фармакопейного энисамия йодида - 12,9 кг (86%). Содержание основного вещества по данным ВЭЖХ 99,68%.

Пример 13. Получение фармакопейного энисамия йодида в 96% этиловом спирте.

Пример полностью аналогичен примеру 10 за исключением использования вместо 80% водного изопропилового спирта 96% водного этилового спирта в соотношении 1:6 массы энисамия йодида к объему растворителя на этапе перекристаллизации и использованием 96% этилового спирта для промывки осадка.

Выход фармакопейного энисамия йодида - 13,0 кг (87%). Содержание основного вещества по данным ВЭЖХ 99,86%.

Пример 14. Получение фармакопейного энисамия йодида в 80% водно-пропиловом спирте.

Пример полностью аналогичен примеру 10 за исключением использования вместо 80% водного изопропилового спирта 80% водного н-пропилового спирта в соотношении 1:6 массы энисамия йодида к объему растворителя на этапе перекристаллизации и использованием н-пропилового спирта (с содержанием основного вещества не менее 99,5%) для промывки осадка.

Выход фармакопейного энисамия йодида - 13,8 кг (92%).

Содержание основного вещества по данным ВЭЖХ 99,98%.

Пример 15. Получение фармакопейного энисамия йодида в воде.

В оборудованный мешалкой и рубашкой реактор помещают 15 кг технического энисамия йодида и 30 л воды (соотношение 1:2 массы к объему).

При перемешивании нагревают реакционную массу до температуры 70°C (растворение полное) и добавляют 0,75 кг активированного угля (5% от веса продукта).

Нагревают реакционную массу до температуры 100-105°C, перемешивают при кипении 1 ч и фильтруют от угля.

Полученный раствор охлаждают в реакторе-кристаллизаторе до температуры 40°C, потом на водяной бане до температуры 10°C, при данной температуре смесь перемешивают в течение 1 ч.

Фармакопейный энисамия йодид фильтруют, промывают на фильтре охлажденным спиртом изопропиловым абсолютированным, сушат под вакуумом при температуре 50°C в течение 12-16 ч, затем при температуре 95°C.

Выход фармакопейного энисамия йодида - 13,7 кг (91%). Содержание основного вещества по данным ВЭЖХ 99,71%.

Представленные сведения об осуществлении заявленного способа показывают, что последовательность операций, совокупность приемов и его режимов обеспечивают преимущества предлагаемого способа по сравнению с ближайшим аналогом, и, соответственно, достижение поставленного технического результата.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида, включающий первую стадию, на которой получают бензиламид изоникотиновой кислоты, вторую стадию, на которой алкилируют бензиламид изоникотиновой кислоты йодистым метилом в растворителе, третью стадию, на которой осуществляют очистку N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида, отличающийся тем, что на первой стадии бензиламид изоникотиновой кислоты получают взаимодействием метилового эфира изоникотиновой кислоты и бензиламина, полученный расплав бензиламида изоникотиновой кислоты охлаждают, добавляют ксилол, перемешивают, фильтруют, охлаждают и выдерживают для формирования осадка, затем суспензию бензиламида изоникотиновой кислоты фильтруют на центрифуге и осадок промывают ксилолом, на второй стадии добавление йодистого метила в раствор бензиламида изоникотиновой кислоты в 90% изопропиловом спирте осуществляют постоянным приливом в течение

1,5 часов, по окончании прилива реакционную массу нагревают до температуры 80-82°C, нагрев отключают и без использования принудительного охлаждения температуру реакционной массы доводят до температуры 35-40°C, далее включают принудительное охлаждение и доводят температуру смеси до 10-15°C, перемешивают смесь при этой температуре в течение 1 часа, фильтруют осадок N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида, промывают, отжимают, сушат в вакууме.

