



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 213/18 (2019.02)

(21)(22) Заявка: 2018138705, 02.11.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.11.2018

Дата регистрации:
29.05.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 02.11.2018

(45) Опубликовано: 29.05.2019 Бюл. № 16

Адрес для переписки:

125284, Москва, Ленинградский пр-кт, 31А,
стр. 1, Открытое акционерное общество
"Авексима", Генеральному директору Ткаченко
Е.В.

(72) Автор(ы):

Ремяяко Денис Владимирович (RU),
Ткаченко Елена Васильевна (RU),
Мехонцев Андрей Александрович (RU),
Подопригорова Елизавета Павловна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Открытое акционерное общество "Авексима"
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2429230 C1, 20.09.2011. WO
2013171307 A1, 21.11.2013. WO 2011157743 A1,
22.12.2011. Ю.А. Крюков, А.И. Рогова, С.В.
Сысолятин. "РАЗРАБОТКА
ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ N-
МЕТИЛ-4-
БЕНЗИЛКАРБАМИДОПИРИДИНИЯ
ЙОДИДА", ХИМИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ,
ПОЛЗУНОВСКИЙ ВЕСТНИК, номер 3,
2013, стр.119-125. ВУКНТИАРОВА Т.А. ET
AL. (см. прод.)

(54) Способ промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида, включающему 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 N-бензиламида-4-пиридинкарбоновой кислоты, вторую стадию, на которой алкилируют

бензиламид изоникотиновой кислоты йодистым метилом в растворителе 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. 3 з.п. ф-лы, 10 пр.

(56) (продолжение):

"Structure and antiinflammatory activity of Isonicotinic and Nicotinic Amides", PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL, SPRINGER NEW YORK LLC., US, vol. 31, no. 11, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 597-599, XP002501345, ISSN: 0091-150X, DOI: 10.1007/BF02464277.

R U 2 6 8 9 7 7 5 C 1

R U 2 6 8 9 7 7 5 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
C07D 213/18 (2019.02)

(21)(22) Application: **2018138705, 02.11.2018**

(24) Effective date for property rights:
02.11.2018

Registration date:
29.05.2019

Priority:

(22) Date of filing: **02.11.2018**

(45) Date of publication: **29.05.2019** Bull. № 16

Mail address:

**125284, Moskva, Leningradskij pr-kt, 31A, str. 1,
Otkrytoe aktsionernoe obshchestvo "Aveksima",
Generalnomu direktoru Tkachenko E.V.**

(72) Inventor(s):

**Remenyako Denis Vladimirovich (RU),
Tkachenko Elena Vasilevna (RU),
Mekhotsev Andrej Aleksandrovich (RU),
Podoprigorova Elizaveta Pavlovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Otkrytoe aktsionernoe obshchestvo "Aveksima"
(RU)**

(54) **INDUSTRIAL PRODUCTION OF N-METHYL-4-BENZYL CARBAMIDOPYRIDINIUM IODIDE**

(57) Abstract:

FIELD: technological processes.

SUBSTANCE: invention relates to a method for industrial production of N-methyl-4-benzylcarbamidopyridinium iodide, involving a first step, on which isonicotinic acid benzylamide is obtained by reacting isonicotinic acid and benzylamine when heated with distillation of water and excess benzylamine with subsequent cooling of reaction mass to temperature of 80–100 °C and dissolving while stirring in toluene, filtering the hot solution, cooling it to form a N-benzylamide-4-pyridinecarboxylic acid precipitate, a second step, on which isonicotinic acid benzylamide is alkylated with methyl iodide in a solvent at high

temperature with subsequent cooling of the reaction mass, its filtration and drying, third step, which comprises purifying N-methyl-4-benzylcarbamidopyridinium iodide by treating solution of N-methyl-4-benzylcarbamidopyridinium iodide with activated carbon, followed by separation of coal by filtration, cooling solution and recrystallisation of purified N-methyl-4-benzylcarbamidopyridinium iodide.

EFFECT: disclosed is a method for industrial production of N-methyl-4-benzylcarbamidopyridinium iodide.

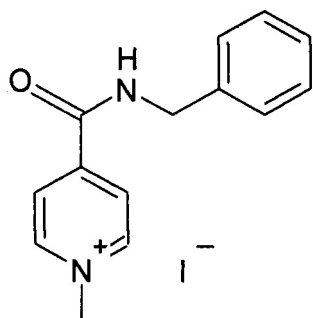
4 cl, 10 ex

RU 2 689 775 C1

RU 2 689 775 C1

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 N-бензиламида-4-пиридинкарбоновой кислоты, вторую стадию, на которой алкилируют бензиламид изоникотиновой кислоты йодистым метилом в растворителе-ацетоне 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.

При этом, к недостатку способа по патенту [1] можно отнести то, что данный способ не позволяет получать конечный продукт - N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодид не содержащий посторонних примесей, как того требуют фармакопей USPNF, EP, ГФ XIII.

Кроме того, в этом способе по патенту [1] в конечном продукте - N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодиде не достигаются нормы содержания остаточных растворителей, относящихся ко 2 и 3 классам токсичности.

Еще одним недостатком способа по патенту [1] является невозможность повторного использования исходного сырья бензиламина и изоникотиновой кислоты, удаляемых из процесса отгонкой и фильтрацией.

Технической задачей заявленного изобретения является осуществление способа получения энисамия йодида, соответствующего требованиям фармакопей USPNF, EP, ГФ XIII, по которому осуществляют последовательные операции по получению бензиламида изоникотиновой кислоты путем амидирования изоникотиновой кислоты бензиламином при высоких температурах без растворителя и последующего алкилирования бензиламида изоникотиновой кислоты йодистым метилом с получением технического энисамия йодида и его очистки путем перекристаллизации.

Техническим результатом заявленного решения является:

- Получение итогового продукта N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида с высокой степенью чистоты;

- Снижение расхода реагентов при сохранении выхода метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида;

5 - Снижение возможности загрязнения окружающей среды.

Технический результат, касающийся получения итогового продукта - N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида высокой степени чистоты, достигается за счет определенной последовательности операций заявленного способа с соблюдением температурных и временных интервалов.

10 Технический результат, касающийся получения итогового продукта N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида с высокой степенью чистоты, также достигается за счет того, что на второй стадии способа в качестве растворителя используется 90% изопропиловый спирт, а не ацетон как в патентном документе [1], и также благодаря тому, что при растворении технического N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида
15 на третьей стадии заявленного способа используется 90% изопропиловый спирт, а не вода как в решении по патентному документу [1]. Использование 90% изопропилового спирта повышает чистоту итогового продукта за счет снижения количества остаточного толуола с предыдущей стадии.

Технический результат, заключающийся в снижении расхода реагентов при
20 сохранении выхода метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида достигается за счет соблюдения использования регенерированных растворителей таких как толуол, изопропиловый спирт, а также возврата части исходного сырья для синтеза, а именно изоникотиновой кислоты, бензиламина.

Так, в предложенном способе изоникотиновая кислота и бензиламин не отводятся
25 в отходы. Следовательно, количество отходов получения N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида уменьшается, что в свою очередь снижает количество выбросов в окружающую среду и ее загрязнение.

Предложенный способ промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида включает первую стадию, на которой получают
30 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 N-бензиламида-4-пиридинкарбоновой кислоты.

35 Способ промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида также включает вторую стадию, на которой алкилируют бензиламид изоникотиновой кислоты йодистым метилом в растворителе при повышенной температуре с последующим охлаждением реакционной массы, ее фильтрацией и сушкой.

Способ промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида
40 также включает третью стадию, на которой осуществляют очистку N-метил-4-4-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.

45 Причем согласно предложенному решению на первой стадии способа промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида загрузку и нагрев бензиламина в реакторе осуществляют при перемешивании до температуры 120-140°C, после чего подают в реактор изоникотиновую кислоту порциями через каждые пять

минут в течение 30 минут, полученную смесь нагревают до температуры 175-180°C и выдерживают при этой температуре в течение 6 часов с отгонкой воды и избыточного бензиламина, затем смесь нагревают до температуры 190-200°C и выдерживают при этой температуре в течение одного часа с отгонкой избыточного бензиламина, причем после фильтрования горячего раствора бензиламид-4-пиридинкарбоновой кислоты в толуоле осуществляют его охлаждение до температуры 10-15°C с выдерживанием при этой температуре в течение 1 часа для формирования осадка, при этом после промывания осадка на фильтре толуолом осуществляют его отжим и сушат при комнатной температуре.

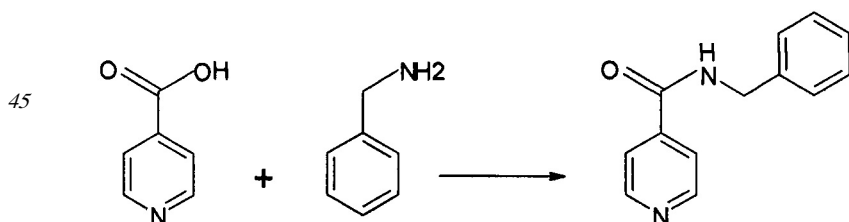
В соответствии с заявленным решением на второй стадии способа промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида добавление йодистого метила в раствор N-бензиламид-4-пиридинкарбоновой кислоты в 90% изопропиловом спирте осуществляют постоянным приливом в течение 2 часов, по окончании прилива реакционную массу нагревают до температуры 40-45°C и перемешивают при этой температуре в течение 2 часов, после чего реакционную массу нагревают до температуры 72-74°C и перемешивают при такой температуре также в течение 2 часов, после алкирования бензиамида изоникотиновой кислоты йодистым метилом реакционную массу охлаждают до температуры 40°C, затем до температуры 10-15°C и перемешивают при этой температуре в течение 2 часов, а после фильтрации полученного осадка N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида проводят его промывание абсолютированным изопропиловым спиртом и отжим, после чего осуществляют вакуумную сушку при температуре 45-50°C.

Согласно предложенному решению на третьей стадии способа промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида получают фармакопейный N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодид, для чего растворяют технический N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодид в 90% изопропиловом спирте при нагревании до температуры (70±5)°C до полного растворения, после чего вводят уголь активированный и далее осуществляют повторный нагрев реакционной массы до температуры (78-80)°C, далее фильтруют горячий раствор с отделением угля, раствор охлаждают при перемешивании до температуры (10-15)°C, выдерживают при этой температуре в течение 1 часа при перемешивании, после чего отфильтровывают осадок N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида, далее промывают абсолютированным изопропиловым спиртом и отжимают, после чего подвергают его вакуумной сушке в две стадии, а именно, на первой стадии сушку осуществляют при температуре 45-50°C, а на второй стадии - при температуре 95±5°C, причем вакуумную сушку проводят до содержания в фармакопейном N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодиде остаточного толуола не более 0,0089% и 2-пропанола не более 0,05%.

Следующий пример иллюстрирует предложенное решение, не ограничивая его при этом только рамками данного примера.

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

Стадия получения бензиламида изоникотиновой кислоты.



В реактор, оборудованный мешалкой и «прямым» теплообменником, загружается бензиламин в количестве 18,36 кг (1,38 моль) и нагревается при перемешивании до температуры 120-140°C, после чего порциями загружается 15,3 кг (1 моль) изоникотиновой кислоты в течение 30 минут. Изоникотиновая кислота загружается равными порциями через каждые 5 минут. По окончании дозировки изоникотиновой кислоты реакционная масса при перемешивании нагревается до температуры 175-180°C в течение 6 часов с отгонкой водного бензиламина. После этого реакционную массу нагревают до температуры 190-200°C в течение одного часа, с использованием прямого теплообменника для отгонки избытка бензиламина.

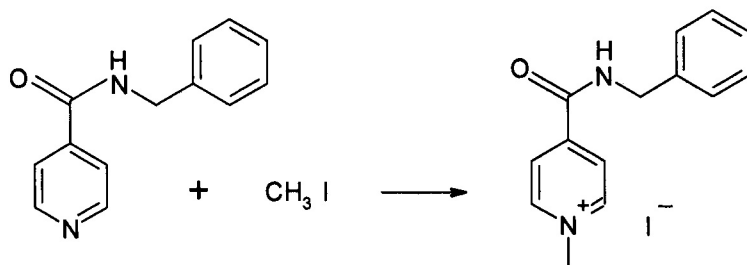
Полученный плав бензиламида изоникотиновой кислоты охлаждается до температуры 100°C и при перемешивании загружается 60 л толуола. Горячий раствор перемешивается в течение 20 минут, после чего отфильтровывается изоникотиновая кислота, которая не прореагировала. Реакционная масса охлаждается в кристаллизаторе при перемешивании и температуре 10-15°C в течение 1 часа. Суспензия бензиламида изоникотиновой кислоты фильтруется, отжимается, промывается на фильтре толуолом. Промытый и отжатый продукт сушат при комнатной температуре (25-30°C).

Маточный толуольный раствор и промывной толуол после завершения данной стадии выводят, подвергают регенерации и направляют на повторное использование на данной стадии в качестве растворителя и промывки, в соотношении: товарный и регенерированный 1:1, что позволяет уменьшить расходный коэффициент на толуол.

Отогнанный бензиламин и отфильтрованная изоникотиновая кислота после завершения данной стадии выводят, подвергают регенерации и направляют на повторное использование на этой стадии.

Бензиламид изоникотиновой кислоты передается на стадию получения технического энисамия йодида.

Стадия получения технического энисамия йодида.

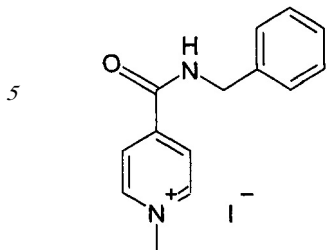


В реактор, оборудованный мешалкой, обратным теплообменником и капельной воронкой, помещают 144 л. 90% изопропилового спирта. При перемешивании добавляют 24 кг (1 моль) бензиламида изоникотиновой кислоты. После растворения продукта в реакционную массу в течение 2 часов постоянным приливом добавляют 27,6 кг (1,72 моль) метила йодистого. По окончании прилива реакционную массу нагревают до температуры 40 - 45°C и перемешивают при этой температуре в течение 2 часов, затем нагревают до температуры 72-74°C и перемешивают при этой температуре в течение 2 часов. Реакционную массу охлаждают до температуры 40°C, потом на водяной бане до температуры 10-15°C, при этой температуре смесь перемешивают в течение 2 часов. Технический энисамия йодид отфильтровывают, промывают на фильтре абсолютированным изопропиловым спиртом и отжимают также на фильтре, после чего подвергают его вакуумной сушке при температуре 45-50°C.

Маточный раствор изопропилового спирта и промывной абсолютированный изопропиловый спирт после завершения этой стадии выводят, подвергают регенерации и направляют на повторное использование на данной стадии для растворения

бензиламида изоникотиновой кислоты.

Стадия получения фармакопейного энисамия йодида формулы



15 В реактор, оборудованный мешалкой и «обратным» теплообменником, загружается 215 л 90% спирта изопропилового (в соотношении 1:3-1:6 (массы к объему), затем загружается технический энисамия йодид в количестве не менее 36 кг. Реакционная масса нагревается при перемешивании до температуры $70 \pm 5^\circ\text{C}$ до полного растворения продукта (технического энисамия йодида). Далее загружается уголь активированный

20 в количестве 1,08 кг. Затем реакционная масса нагревается до температуры $78-80^\circ\text{C}$ и выдерживается при этой температуре в течение 30 минут и фильтруется от угля. После чего раствор перемещается в кристаллизатор, где проходит самоохладение до температуры $35-40^\circ\text{C}$, а затем охлаждение до температуры $10-15^\circ\text{C}$ в течение 1 часа при перемешивании.

25 Суспензия энисамия йодида фильтруется, отжимается от маточника, промывается на фильтре абсолютированным изопропиловым спиртом.

Сушка энисамия йодида проводится под вакуумом в две стадии. Первая стадия при температуре $40-50^\circ\text{C}$ в течение 12-16 часов, а вторая при температуре $95 \pm 5^\circ\text{C}$ до содержания остаточного растворителя: не более 0,0089% толуола, не более 0,05% 2-пропанола, и содержания влаги не более 0,5%.

30 Полученная субстанция энисамия йодида соответствует требованиям качества по показателям: внешний вид (кристаллический порошок желтого или зеленовато-желтого цвета, без запаха или со слабым характерным запахом), растворимость (мало растворим в спирте 95% и диметилсульфоксиде, очень мало растворим в ацетоне), родственные примеси (бензиламин - не более 0,05%, бензиламид изоникотиновой кислоты - не более 0,5%, изоникотиновая кислота - не более 0,2%, единичная неидентифицированная примесь - не более 0,1%, сумма примесей - не более 0,6%), остаточные органические растворители (толуол - не более 0,0089%, 2-пропанол - не более 0,05%), количественное определение (не менее 99,0% энисамия йодида ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{IO}$) в пересчете на сухое

35 вещество).

Маточный раствор изопропилового спирта и промывной абсолютированный изопропиловый спирт после завершения третьей стадии выводят, подвергают регенерации и направляют на повторное использование на данной стадии.

Экспериментальная часть

40 Примеры осуществления способа по изобретению и сравнительные примеры.

Получение бензиламида изоникотиновой кислоты Пример 1 (по изобретению).

В реактор, оборудованный мешалкой и прямым теплообменником, помещают 18,36 кг (1,38 моль) бензиламина и при нагревании до температуры $120-140^\circ\text{C}$ добавляют 15,3 кг (1 моль) изоникотиновой кислоты порциями через каждые пять минут в течение 30 мин. Смесь нагревают до температуры $175-180^\circ\text{C}$ и выдерживают при этой температуре 6 ч, отгоняя водный бензиламин. После этого реакционную массу нагревают до температуры $190-200^\circ\text{C}$ в течение 1 ч, также с использованием прямого теплообменника, для отгонки избытка бензиламина.

45

Полученный плав бензиламида изоникотиновой кислоты охлаждают до температуры 100°C, добавляют 60 л толуола, перемешивают в течение 20 мин и фильтруют от остатков изоникотиновой кислоты. Полученный раствор охлаждают на водяной бане в реактор-кристаллизаторе до температуры 10°C, выдерживают в течение 1 ч и фильтруют выпавший продукт. Пасту бензиламида изоникотиновой кислоты сушат при комнатной температуре (25-30°C).

Примеры 2-3 (по изобретению). Синтез бензиламида изоникотиновой кислоты осуществляют аналогично.

Количественный выход бензиламида изоникотиновой кислоты - 24,0-24,5 кг (91,0 - 93,0% от теории, считая на изоникотиновую кислоту).

Пример 4 (сравнительный).

Отличается от примера 1 тем, что 15,3 кг (1 моль) изоникотиновой кислоты добавляется порциями по 2,55 кг каждые 10 минут в течение 1 часа.

Количественный выход бензиламида изоникотиновой кислоты - 23,43 кг (88,85%).

Пример 5 (сравнительный).

Отличается от примера 1 тем, что 15,3 кг (1 моль) изоникотиновой кислоты добавляется разово в один прием.

Количественный выход бензиламида изоникотиновой кислоты - 23,06 кг (87,44%).

Получение технического энисамия йодида.

Пример 6 (по изобретению).

Первая стадия проведена по изобретению. На второй стадии в реактор, оборудованный мешалкой, обратным теплообменником и капельной воронкой, помещают 144 л 90% спирта изопропилового. При перемешивании добавляют 24 кг (1 моль) бензиламида изоникотиновой кислоты. После растворения продукта в реакционную массу постоянным приливом добавляют 27,6 кг (1,72 моль) метила йодистого в течение 2 часов. По окончании прилива реакционную массу нагревают до температуры 40-45°C и перемешивают при этой температуре в течение 2 ч. Затем реакционную массу нагревают до температуры 72-74°C и перемешивают при этой температуре в течение 2 часов. Реакционную массу охлаждают до температуры 40°C, потом на водяной бане до температуры 10-15°C, при этой температуре смесь перемешивают в течение 2 ч. Технический энисамия йодид отфильтровывают, промывают на фильтре абсолютированным изопропиловым спиртом и сушат в вакуумной сушке при температуре 45-50°C.

Количественный выход пасты технического энисамия йодида - 37,3-37,5 кг (93,0-93,5%).

Пример 7 (сравнительный).

Первая стадия проведена по изобретению.

На второй стадии в реактор, оборудованный мешалкой, обратным теплообменником и капельной воронкой, помещают 123 л ацетона. При перемешивании добавляют 20,5 кг (1 моль) бензиламида изоникотиновой кислоты. После растворения продукта в реакционную массу в течение 15 мин добавляют 16,48 кг (1,2 моль) метила йодистого. По окончании прилива реакционную массу нагревают до температуры 50°C и перемешивают в течение 5 ч. Реакционную массу охлаждают до температуры 40°C, потом на водяной бане до температуры 10-15°C, при этой температуре смесь перемешивают в течение 2 ч. Технический энисамия йодид отфильтровывают, промывают на фильтре охлажденным ацетоном и сушат в вакуумной сушке при температуре 45-50°C.

Количественный выход пасты технического энисамия йодида - 30,67 кг (89,55%).

Получение фармакопейного энисамия йодида.

Пример 8 (по изобретению).

Первая и вторая стадии по изобретению. В реактор, оборудованный мешалкой и обратным теплообменником, помещают 36 кг технического энисамия йодида и 215 л 90% спирта изопропилового (с соотношением 1:6 массы к объему). При перемешивании нагревают реакционную массу до температуры 70°C (до полного растворения) и добавляют 1,08 кг активированного угля (3% от веса продукта). Нагревают реакционную массу до температуры 78-80°C, перемешивают при кипении 30 мин 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 под вакуумом в течение 12-16 ч, затем при температуре 100°C.

Количественный выход фармакопейного энисамия йодида - 33,5-33,9 кг (76-77% от теории, считая на изоникотиновую кислоту). Содержание основного вещества 99,97%.

Пример 9.

Отличается от примера 8 тем, что фармакопейный энисамия йодид подвергают второй перекристаллизации с использованием 90% спирта изопропилового.

Количественный выход фармакопейного энисамия йодида - 70,72% от теории, считая на изоникотиновую кислоту).

Содержание основного вещества 100,44%.

Пример 10 (сравнительный).

Первая и вторая стадии по изобретению.

Третья стадия отличается тем, что в качестве растворителя используется вода.

В реактор, оборудованный мешалкой и обратным теплообменником, помещают 36 кг технического энисамия йодида и 72 л воды с соотношением 1:2 массы к объему. При перемешивании нагревают реакционную массу до температуры 70°C (растворение полное) и добавляют 1,8 кг активированного угля (5% от веса продукта). Нагревают реакционную массу до температуры 78-80°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±5°C.

Количественный выход фармакопейного энисамия йодида - 29,9 кг (67,87% от теории, считая на изоникотиновую кислоту).

Содержание основного вещества 99,67%.

Из представленных примеров следует, что последовательность операций, совокупность приемов и режимов способа обеспечивает преимущества предлагаемого способа по сравнению с прототипом, и, соответственно, достижение технического результата.

(57) Формула изобретения

1. Способ промышленного производства N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида, включающий 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 N-бензиламида-4-пиридинкарбоновой кислоты, вторую стадию, на которой алкилируют бензиламид изоникотиновой кислоты йодистым метилом в растворителе 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, отличающийся тем, что на первой стадии загрузку и нагрев бензиламина в реакторе осуществляют при перемешивании до температуры 120-140°C, после чего подают в реактор изоникотиновую кислоту порциями через каждые пять минут в течение 30 минут, полученную смесь нагревают до температуры 175-180°C и выдерживают при этой температуре в течение 6 часов с отгонкой воды и избыточного бензиламина, затем смесь нагревают до температуры 190-200°C и выдерживают при этой температуре в течение одного часа с отгонкой избыточного бензиламина, при этом после фильтрования горячего раствора бензиламид-4-пиридинкарбоновой кислоты в толуоле осуществляют его охлаждение до температуры 10-15°C с выдерживанием при этой температуре в течение 1 часа для формирования осадка, далее после промывания осадка толуолом осуществляют его отжим и сушат при комнатной температуре, на второй стадии добавление йодистого метила в раствор N-бензиламид-4-пиридинкарбоновой кислоты в 90% изопропиловом спирте осуществляют постоянным приливом в течение 2 часов, по окончании прилива реакционную массу нагревают до температуры 40-45°C и перемешивают при этой температуре в течение 2 часов, после чего реакционную массу нагревают до температуры 72-74°C и перемешивают при такой температуре в течение 2 часов, причем после алкирования бензиламида изоникотиновой кислоты йодистым метилом реакционную массу охлаждают до температуры 40°C, потом до температуры 10-15°C и перемешивают при этой температуре в течение 2 часов, а после фильтрации полученного осадка N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида проводят его промывание изопропиловым абсолютированным спиртом и отжим, а также вакуумную сушку при температуре 45-50°C, на третьей стадии способа получают фармакопейный N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодид, для чего растворяют технический N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодид в 90% изопропиловом спирте при нагревании до температуры (70±5)°C до полного растворения, после чего вводят уголь активированный и далее осуществляют повторный нагрев реакционной массы до температуры (78-80)°C, далее фильтруют горячий раствор с отделением угля, раствор охлаждают при перемешивании до температуры (10-15)°C, выдерживают при этой температуре в течение 1 часа при перемешивании, после чего отфильтровывают осадок N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида, далее промывают абсолютированным изопропиловым спиртом и отжимают, после чего подвергают его вакуумной сушке в две стадии, а именно, на первой стадии сушку осуществляют при температуре 45-50°C, а на второй стадии - при температуре 95±5°C, причем вакуумную сушку проводят до содержания в фармакопейном N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодиде остаточного толуола не более 0,0089% и 2-пропанола не более 0,05%.

2. Способ получения N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида по п. 1, отличающийся тем, что используемый на первой стадии растворитель - толуол - после

завершения этой стадии выводят, подвергают регенерации и направляют на повторное использование на первой стадии.

3. Способ получения N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида по п. 1, отличающийся тем, что после завершения первой стадии способа отогнанный бензиламин и отфильтрованную изоникотиновую кислоту выводят, подвергают регенерации и направляют на повторное использование на этой стадии.

4. Способ получения N-метил-4-бензилкарбамидопиридиния йодида по п. 1, отличающийся тем, что используемые на второй и третьей стадии растворители - 90% изопропиловый спирт и промывной абсолютированный изопропиловый спирт - после завершения второй и третьей стадии способа выводят, подвергают регенерации и направляют на повторное использование на этих стадиях.

15

20

25

30

35

40

45