



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

252 944

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 08 05 86
(21) PV 3355-86.C

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 157/05

(40) Zveřejněno 12 02 87
(45) Vydáno 1.6.1989

(75)
Autor vynálezu

ZIKÁN VIKTOR ing. CSc.,
ROUBÍNEK FRANTIŠEK prom. chem., PRAHA

(54)

Způsob výroby 1-hydroxymethyl-3-methyl-
-2-thiomočoviny

Způsob výroby 1-hydroxymethyl-3-methyl-2-thiomočoviny spočívající v tom, že se míchá 1-methyl-2-thiomočovina s vodným roztokem formaldehydu, jehož pH bylo upraveno na hodnotu 10 až 10,5 přidáním 1M roztoku hydroxidu sodného nebo draselného nebo 2,6 mmol oxidu, respektive hydroxidu vápenatého, při teplotě 12 až 25 °C. Finální produkt vzniká ve vysoké čistotě a výtěžku a je přímo použitelný pro farmaceutické účely.

Vynález se týká způsobu výroby 1-hydroxymethyl-3-methyl-2-thiomočoviny, která má použití jako desinficiens zejména v chirurgických oborech (noxythiolin).

1-Hydroxymethyl-3-methyl-2-thiomočovinu připravil poprvé A. Aebi a E. Hafstetter (brit. pat. spis č. 970,414) reakcí 1-methyl-2-thiomočoviny s formaldehydem v přítomnosti uhličitanu sodného nebo hydrogenuhličitanu sodného ve vodném prostředí. Výtěžek reakce je v příkladu provedení udáván 75,6% teorie a čistota získané látky je definována t.t. 84 až 86°C.

Uvedený postup přípravy nezaručuje pro léčivo požadovanou optimální čistotu účinné substance při vysoké výtěžnosti.

Autoři vynálezu zjistili, že pro farmaceutické účely je třeba substance o t.t. 97 až 101°C. Substanci o nižší kvalitě je nutno čistit opakovanou krystalisací, například z vody, což je spojeno se značnými ztrátami vzhledem k labilním vlastnostem látky, zejména snadnému odštěpování zbytku formaldehydu z její molekuly.

1-Hydroxymethyl-3-methyl-2-thiomočovina požadované kvality ve vysokém výtěžku se získá způsobem podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že reakce 1-methyl-2-thiomočoviny s formaldehydem se provede ve vodném prostředí upraveném na hodnotu pH 10 až 10,5 roztokem 1M hydroxidu sodného nebo draselného nebo přidáním 2,6 mmol hydroxidu vápenatého. Směs se míchá při teplotě 12 až 25°C a po 48 h stání při 5°C se odsátý produkt ještě promývá matečným louhem, který byl upraven 1M kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 7,3 až 7,5.

Užití katalytického množství roztoku 1M hydroxidu sodného nebo draselného nebo 2,6 mmol oxidu, respektive hydroxidu vápenatého k úpravě na pH 10 až 10,5 reakční směsi, umožňuje rychlé rozpouštění 1-methyl-2-thiomočoviny ve směsi při teplotě 12 až

25°C a vznik finální látky o vysoké čistotě. Při izolaci konečné látky odsátím se s výhodou používá k jejímu promytí matečných louhů, které byly upraveny 1M kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 7,3 až 7,5.

Způsobem podle vynálezu se získá čistý produkt vhodný pro přímé použití pro farmaceutické účely a ve vysokém výtěžku.

Následující příklady způsoby přípravy 1-hydroxymethyl-3-methyl-2-thiomočoviny vynález pouze ilustrují, ale nijak neomezují.

Příklad 1

120 g (1,3 mol) 1-methyl-2-thiomočoviny se vnese za míchání do 12°C teplého roztoku 107 ml (1,4 mol) vodného 40% form-aldehydu upraveného na hodnotu pH 10 až 10,5 přidáním 3,5 ml 1M hydroxidu sodného. Během 45 minut míchání při teplotě 12 až 25°C vznikne čirý roztok, ten dalším mícháním při teplotě 25°C po 3 h zakrystalisuje a krystalická směs je odstavena ještě 48 h při teplotě 5°C. Odsátý produkt se opakovaně promyje matečným louhem, jehož pH se vždy upraví 1M kyselinou chlorovodíkovou tak, aby při konečném promytí měl matečný loup pH 7,3 až 7,5. Pak se ještě produkt promyje 3 krát 20 ml ledové vody a ve vakuu 1,3 kPa při teplotě 20°C se vysuší do konstantní hmotnosti. Získá se 140,8 g (88,7%) produktu o t.t. 97 až 101°C a o 99,7% čistotě stanovené vysokotlakovou kapalinovou chromatografií (HPLC).

Příklad 2

120 g (1,3 mol) 1-methyl-2-thiomočoviny se vnese za míchání do 12°C teplého roztoku 107 ml (1,4 mol) vodného 40% form-aldehydu upraveného na hodnotu pH 10 až 10,5 přidáním 3,5 ml 1M hydroxidu draselného a reakční směs se zpracuje stejným postupem jako uvedeno v příkladu provedení 1. Získá se 140 g (88%) produktu o t.t. 97 až 101°C.

Příklad 3

120 g (1,3 mol) 1-methyl-2-thiomočoviny se vnese za míchání do 12°C teplého roztoku 107 ml (1,4 mol) vodného 40% form-aldehydu, jehož pH bylo předem upraveno na hodnotu 10 až 10,5 rozpuštěním 0,2 g (3,5 mmol) oxidu vápenatého. Reakční směs

se zpracuje stejným postupem jako uvedeno v příkladu provedení
1. Získá se 130 g (81,9%) produktu o t.t. 97 až 101°C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 1-hydroxymethyl-3-methyl-2-thiomočoviny, vyznačující se tím, že se míchá 1-methyl-2-thiomočovina s vodným roztokem formaldehydu, jehož pH bylo upraveno na hodnotu 10 až 10,5 roztokem 1M hydroxidu sodného nebo draselného nebo přidáním 2,6 mmol hydroxidu vápenatého, při teplotě 12°C až 25°C, načež se reakce dokončí odstavením při teplotě 5°C a odsátý produkt se promývá matečným louhem, jehož pH je upraveno 1M kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu 7,3 až 7,5.