



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

255184

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 279/06

(22) Přihlášeno 20 05 86

(21) PV 3672-86.0

(40) Zveřejněno 11 06 87

(45) Vydáno 15 11 88

(75)

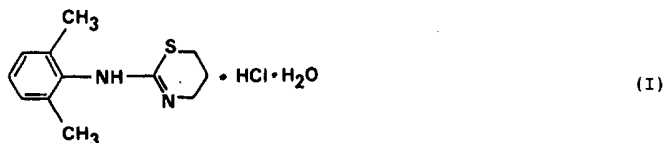
Autor vynálezu

TÍKALOVÁ JANA ing., PRAHA

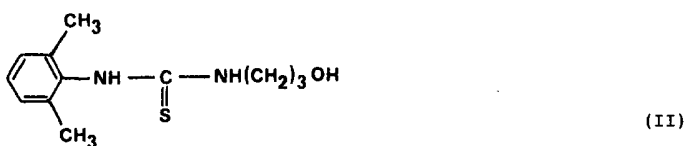
(54) Způsob čištění monohydrátu hydrochloridu
2-(2,6-dimethylfenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazinu

Řešení se týká způsobu čištění monohydrátu hydrochloridu 2-(2,6-dimethylfenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazinu, který se používá ve veterinárním lékařství jako sedativum a anestetikum s imobilizačním efektem. Podstatou je vytřepání vodného roztoku tohoto hydrochloridu po cyklizaci N-(2,6-dimethylfenyl)-N'-(3-hydroxypropyl) thiomocoviny kyselinou chlorovodíkovou organickým rozpouštědlem, např. benzínem, k odstranění nežádoucích reakčních příměsí, tj. 2,6-dimethylfenylisothiokyanátu a síry, která tvoří ve vodných roztocích lékové formy nežádoucí zákaly.

Vynález se týká způsobu čištění monohydrátu hydrochloridu 2-(2,6-dimethylfenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazinu (Xylazin) vzorce I



který se v poslední době v širokém měřítku používá ve formě vodného roztoku ve veterinární praxi jako sedativní anestetický a imobilizační přípravek (jihoafrický pat. spis č. 69 02 318; CA 73, 45 527). 2-(2,6-dimethylfenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazin hydrochlorid monohydrát vzorce I se připravuje adicí 3-aminopropanolu na 2,6-dimethylfenylisothiokyanát (belgický pat. spis č. 634 552) a cyklizací takto vzniklé N-(2,6-dimethylfenyl)-N'-(3-hydroxypropyl)thiomočoviny vzorce II



působením kyseliny chlorovodíkové.

V důsledku zvýšeného zájmu o zavedení tohoto přípravku pro veterinární aplikaci do výroby v kvalitě vhodné pro přípravu léčivé formy byla věnována pozornost přípravě hydrochloridu vzorce I a bylo zjištěno, že při syntéze vznikají nebo ji provázejí další nežádoucí látky, které hydrochlorid vzorce I znečišťují a působí ve vodných roztocích léčivé formy zákaly nebo opály, které nelze odstranit filtrací. Opalující vodné roztoky hydrochloridu vzorce I jsou pro přípravu léčivé formy zcela nevhodné.

Až dosud byly vyhovující vodné roztoky hydrochloridu vzorce I připravovány jeho opakovanou krystalizací z alkoholu ethylnatého, ale ani tento způsob nebyl dostatečnou zárukou získání vyhovující substance. Opakovaná krystalizace je také, zvláště v měřítku provozním, zatížena ztrátami na drahé surovině a časově náročná. Znečišťující látky se podařilo izolovat a identifikovat jako nezreagovaný 2,6-dimethylfenylisothiokyanát, který je základní reakční složkou přípravy N-(2,6-dimethylfenyl)-N'-(3-hydroxypropyl)-thiomočoviny (II) a síru, která vzniká v průběhu syntézy oxido-redukčními pochody látek obsahujících fragment thiomočoviny.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob čištění monohydrátu hydrochloridu 2-(2,6-dimethylfenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazinu podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se vodný roztok surového hydrochloridu 2-(2,6-dimethylfenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazinu připravený z N-(2,6-dimethylfenylamino)-N'-(3-hydroxypropyl)-thiomočoviny cyklizací kyselinou solnou vytřepává éterem nebo benzínem. Poté se vodná frakce uvede ve styk s aktivním uhlím a filtrát se převede na bázi 2-(2,6-dimethylfenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazinu hydroxidem alkalického kovu.

Odstranění uvedených nežádoucích příměsí se podařilo uskutečnit tak, že se po provedené cyklizaci N-(2,6-dimethylfenyl)-N'-(3-hydroxypropyl)-thiomočoviny vzorce II varem s kyselinou chlorovodíkovou vzniklý vodný roztok hydrochloridu 2-(2,6-dimethylfenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazinu vzorce I vytřepe opakovaně éterem nebo benzínem. Síra a nezreagovaný 2,6-dimethylfenylisothiokyanát jsou tak vyextrahovány do organického rozpouštědla a čirý vodný roztok obsahující hydrochlorid vzorce I se zpracuje známým postupem přes bázi, která se z vodného

čirého roztoku hydrochloridu vzorce I uvolní přidáním vypočteného množství vodného roztoku hydroxidu alkalického kovu, odsaje, vysuší a převede na žádaný monohydrát hydrochloridu 2-(2,6-dimethylfenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazinu vzorce I působením kyseliny solné na alkoholický roztok báze 2-(2,6-dimethylfenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazinu.

Bylo prokázáno, že žádaný produkt vzorce I se připraví způsobem podle vynálezu ve vysoké kvalitě vhodné pro přípravu lékové formy a ve výtěžku 79 % teorie na bázi 2-(2,6-dimethylfenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazinu.

Výhodou postupu podle vynálezu je jeho jednoduchost, významná úspora surovin a zajištění vysoké kvality substance i injekční lékové formy.

Následující příklady provedení způsob podle vynálezu pouze dokládají, ale neomezuji.

P ř í k l a d 1

Do 100litrového skleněného kotlíku ve vodní lázni se vloží 7 kg 2,6-dimethylfenylisothio- kyanátu, 11,5 l destilované vody a po zamíchání se najednou přidá 3,4 kg 3-aminopropanolu. Reakční směs se za míchání zahřívá na teplotu 40 až 45 °C po dobu 3 hodin. Pak se z kapačky připustí mírným proudem 23 l kyseliny chlorovodíkové a obsah kotlíku se za míchání zahřívá 3 hodiny pod zpětným chladičem na vodní lázni na vnitřní teplotu 92 až 98 °C. Po ochlazení se vzniklý vodný roztok produktu 2x vytřepe 5 l technického benzínu (benzín je možno regenerovat pro další výtřepe). Po provedení výtřepů se přidá k vodné fázi aktivní uhlí (5 % na hmotnost produktu) a po půlhodině se roztok zfiltruje. K filtrátu se za dobrého chlazení zvolna dávákuje 25% vodný roztok hydroxidu sodného do zřetelně alkalické reakce takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi nepřestoupila 20 °C.

Vyloučená báze produktu se odsaje a promyje vodou do ztráty alkality. Po usušení se pře-krystaluje z 2,5násobku etanolu (vztaženo na hmotnost surové báze) a získá se 7,2 kg 2-(2,6-dimethylfenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazinu o t.t. 137 až 138 °C.

Získaná krystalovaná báze produktu se za horka rozpustí v 15,4 l etanolu, ke kterému se při teplotě 40 °C za míchání mírným proudem připustí 3,2 l kyseliny chlorovodíkové. Po ochla-zení na 20 °C se přidá 47 l ethyléteru a za chlazení se míchá do vyloučení většiny látky, potom se ponechá krystalovat 8 hodin při teplotě 0° až +2 °C. Po odsátí a usušení se získá 7,6 kg monohydrátu hydrochloridu 2-(2,6-dimethylfenyl)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazinu o t.t. 164 až 166 °C.

Surový produkt se rozpustí v 8 l etanolu, přidá se aktivní uhlí (5 % na hmotnost produk- tu) a při 70 °C se reakční směs 1 hodinu míchá. Po zfiltrování se čirý roztok ochladí na 20° Celsia a okyselí podle potřeby kyselinou solnou do hodnoty pH roztoku 2 až 3. K takto uprave- němu filtrátu se za míchání přileje 24 l ethyléteru a po ochlazení na 0 °C se míchá do vylou- čení látky. Produkt se odsaje a suší za teploty místnosti.

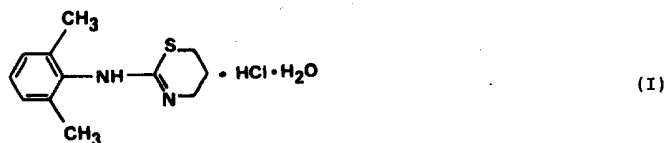
Výtěžek je 7,1 kg monohydrátu hydrochloridu 2-(2,6-dimethylfenylamino)-4H-5,6-dihydro- -1,3-thiazinu, což je 60,2 % teorie, t.t. 165 až 167 °C, o čistotě 99,5 %.

P ř í k l a d 2

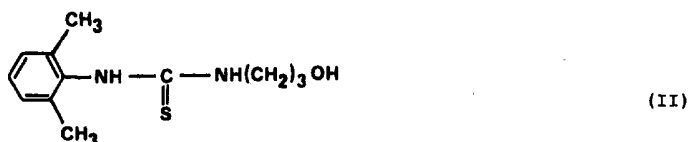
Postupem podle příkladu 1 bylo připraveno 7,2 kg produktu, což je 61,0 % teorie, o čisto- tě 99,4 %, ale pro výtřepe bylo použito 14 l éteru.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob čištění monohydrátu hydrochloridu 2-(2,6-dimethylfenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazinu vzorce I



připraveného cyklizací N-(2,6-dimethylfenyl)-N'-(3-hydroxypropyl)-thiomočoviny vzorce II



kyselinou chlorovodíkovou, vyznačující se tím, že vodný roztok hydrochloridu vzorce I se po cyklizaci vytřepává benzínem nebo éterem, načež se vodná fáze uvede ve styk s aktivním uhlím a získaný filtrát se převede na bázi 2-(2,6-dimethylfenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazinu hydroxidem alkalického kovu a dále na žádaný monohydrát hydrochloridu působením kyseliny chlorovodíkové na alkoholický roztok báze.