



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

215095

(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 31 12 76
(21) (PV 8356-77)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 24 01 76
(RI-584) Maďarská lidová republika
(40) Zveřejněno 30 10 81
(45) Vydáno 15 12 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 213/56
C 07 D 213/30
//A 61 K 31/44

(72) Autor vynálezu

(73) Majitel patentu

SPRUNG MAGDA dr., TÓTH JÓZSEF dr., KOVATSITS MÁTÉ,
SZTRÓKAY KÁLMÁN dr., SZÉN TAMÁS, GÖRGÉNYI KATALIN dr., BOÓR ANNA,
FORGÁCS LILLA dr., SZABÓ JUDIT dr., KRUZICS ANNA, BUDAPEŠT (MLR)
RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT., BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu)

Vynález se týká způsobu výroby 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu), který se provádí tak, že se nechá reagovat 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochlorid s methylisokyanátem v terciární bázi, tetrahydrofuranu, acetonitrilu nebo v halogenovaném uhlovodíku, v přítomnosti alespoň jednoho ekvivalentu, počítáno na hydrochlorid, terciárního aminu, výhodně trialkylaminu nebo cyklického terciárního aminu, substituovaného na dusíku alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, reakční směs se odpaří a získaný surový produkt se překrystaluje nejdříve z vody, potom ze směsi methanolu nebo ethanolu a vody, připravené v poměru 1 : 1 až 1 : 2, přičemž se tato směs používá ve čtyř- až šestinásobném množství, počítáno na překrystalovaný produkt, a získaný produkt se suší při teplotě 50 až 100 °C.

2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu) se v medicíně velmi používá k léčení cévních chorob.

Vynález se týká způsobu výroby 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu). 2,6-Dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamát) se v posledních letech v medicíně velmi používá k léčení cévních chorob (Prodictin^R, Anginin^R, Sospiten^R, Chlesterinex^R).

Je známo více způsobů výroby 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu), majících společně to, že se jako výchozí látka vždy používá 2,6-dihydroxymethylpyridin.

Podle rakouského patentového spisu č. 258 953 se nechá reagovat 2,6-dihydroxymethylpyridin s methylaminem a fosgenem. Reakce se provádí v rozpouštědle v přítomnosti terciárního aminu jako katalyzátoru, maximálně při teplotě místnosti.

Podle rakouského patentového spisu č. 258 954 se nechá 2,6-dihydroxymethylpyridin v rozpouštědle reagovat s chloridem kyseliny N-methylkarbamové nebo s esterem kyseliny N-methylkarbamové při teplotě 0 až 150 °C. V prvním případě se jako katalyzátor používá terciární báze, v druhém případě kyselina sírová, kyselina toluensulfonová nebo alkoxid kovu.

Podle rakouského patentového spisu č. 258 955 se 2,6-dihydroxymethylpyridin nejdříve nechá reagovat s arylesterem kyseliny chlormravenčí v rozpouštědle v přítomnosti terciární báze jako katalyzátoru, při teplotě 0 až 100 °C a získaný 2,6-dihydroxymethylpyridin arylester kyseliny mravenčí se pak v rozpouštědle, při teplotě 0 až 100 °C, uvede v reakci s methylaminem.

U způsobu podle belgického patentového spisu č. 753 219 se 2,6-dihydroxymethylpyridin nechá reagovat v trichlorbenzenu při teplotě 80 až 90 °C s fenylesterem kyseliny N-methylkarbamové v přítomnosti octanu sodného.

Ve francouzském patentovém spise č. 1 396 624 je popsán způsob, při kterém reaguje 2,6-dihydroxymethylpyridin s methylisokyanátem v rozpouštědle a v přítomnosti terciárního aminu jako katalyzátoru.

Podobný způsob je popsán i v japonském patentovém spise č. 7 286/49. Na rozdíl od způsobu popsaného v citovaném francouzském patentovém spise se jako rozpouštědlo používá voda a jako katalyzátor hydroxid sodný.

Při popsanych způsobech se 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamát) z reakční směsi získá oddestilováním rozpouštědla ve vakuu a překrystalováním z methanolu.

Po vyhodnocení všech těchto způsobů je možno jednoznačně konstatovat, že pro průmyslové využití se zdá nejvhodnější způsob podle francouzského patentového spisu č. 1 396 624. Výhoda tohoto způsobu spočívá v tom, že se 2,6-dihydroxymethylpyridin v jediném postupu esterifikuje ve velkém technickém měřítku vyráběným a snadno dostupným methylisokyanátem. Provedení reakce je jednoduché, výtěžek je dobrý a tímto způsobem získaný produkt obsahuje minimálně nečistot. Použití způsobu podle japonského patentového spisu č. 7 286/49, i když se zdá poměrně jednoduchý, není účelné, poněvadž podle vlastních zkoušek při něm vzniká značné množství vedlejších produktů, zejména monokarbamátu.

Podle odborné literatury je proto nejvhodnějším způsobem výroby 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu) v průmyslovém měřítku způsob následující (francouzský patentový spis č. 1 396 624, příklad 1): 2,6-dihydroxymethylpyridin se rozpustí asi v desateronásobném množství pyridinu a při teplotě místnosti se nechá 12 hodin stát s methylisokyanátem, přidaným v 1,5násobném přebytku. Aby byla reakce úplná, vaří se pak směs 3 hodiny. Pyridin se oddestiluje ve vakuu a zbytek se překrystaluje z methanolu. Podle citovaného patentového spisu se tímto způsobem získá produkt v přibližně kvantitativním výtěžku o teplotě tání 134 °C.

Podle citovaného francouzského patentového spisu se jako rozpouštědlo používá benzen, toluen, chlorbenzen, acetonitril, chloroform, tetrahydrofuran nebo pyridin. Je-li třeba, je možno pracovat i s katalyzátorem. Jako katalyzátor jsou vhodné terciární aminy, jako trimethylamin, triethylamin, N-alkylpiperidiny a pyridin.

Ze znalosti citované literatury se může zdát, jako by bylo při přístupnosti odpovídajících výchozích látek 2,6-dihydroxymethylpyridinu a methylisokyanátu snadné vyřešit průmyslovou výrobu 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu) a poněvadž literatura další poukazy neobsahuje, musí odborník předpokládat, že produkt tímto způsobem vyrobený a čištěný se může bez dalších potíží zpracovat v tablety známými metodami.

V protikladu k tomu vznikají při praktické realizaci značné potíže. Při každém ze známých způsobů je jedna výchozí látka 2,6-dihydroxymethylpyridin, ačkoli se metodami pro průmyslovou výrobu známými z literatury (viz japonský patentový spis č. 14 222/43) získá hydrochlorid této sloučeniny. K uvolnění báze z hydrochloridu jsou známy dva postupy: báze se může uvolnit buď pryskyřičným měničem ionů, nebo koncentrovaným roztokem hydroxidu alkalického kovu. Podle japonského patentového spisu č. 14 222/43 se báze uvolňuje hydroxidem alkalického kovu a metoda pryskyřičným měničem ionů není realizovatelná. Uvolnění báze nastává tím, že se po vyčeření a ochlazení koncentrovaného roztoku hydrochloridu 2,6-dihydroxymethylpyridinu přidá koncentrovaný roztok louhu sodného. Podle popisu se při tom vyloučí velká část báze, která se může odfiltrovat. Podíl, který v důsledku dobré rozpustnosti báze ve vodě zůstane ve vodném roztoku, se může získat extrakcí ethylacetátem. Tímto způsobem získaný druhý produkt se může dále používat pouze po překrystalování z methanolu. Podle patentového spisu je výtěžek 90 %. Ačkoli je výtěžek tohoto způsobu dobrý, není jeho průmyslové využití jednoduché. K uvolnění báze a oddělení báze je zapotřebí celkem deseti různých technologických pracovních postupů. Také filtrace vysoce koncentrovaného roztoku působí potíže a snižuje množství získávané báze (v zájmu dobrého výtěžku se musí několikrát extrahovat, přesto se při reprodukčních pokusech nedaří dosáhnout 90% výtěžku udaného v patentovém spise).

Při zpracování působí sušení báze odfiltrované z vodného roztoku potíže, poněvadž je rozložitelná. Eventuálně zbývající zbytkový obsah vody rozkládá však isokyanát použitý jako reakční složka (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 8, 131).

Další potíže nastávají při výrobě tablet z účinné látky 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu) získané popsáním způsobem. V uvedených patentových spisech je popsána pouze výroba účinné látky, příprava léčebných preparátů se neuvádí. Účinná látka získaná podle uvedených patentových spisů a překrystalovaná z methanolu je velmi kyprá, velikost jejích částic je nestejnoměrná; práškovitá substance má malou objemovou hmotnost a nemůže se jednoduše tabletovat. V těchto případech se obvykle granulují za mokra, účinná látka se homogenizuje s plnidly a s prostředky zvyšujícími přilnavost, vlhčí se a hněte se. Těstovitá hmota se pak granuluje a suší. Usušený materiál se regranuluje, smíchá se s pomocnými látkami potřebnými k tabletizaci a nakonec se tabletuje.

Když se produkt překrystalovaný z methanolu podle citovaných patentových spisů za účelem granulace ovlhčuje, nastává při přípravě hmoty silný vývoj tepla, čímž se materiál cementovitě speče, což zabraňuje dalšímu zpracování. Spékání se může zabránit použitím většího množství, než je obvyklé, smáčecího prostředku, při přípravě a sušení granulátu však nastávají nové těžkosti. Tablety s vhodnými rozpadovými vlastnostmi se proto mohou tímto způsobem vyrobit pouze časově náročnými a nákladnými postupy.

Při zkoumání tohoto abnormálního chování účinné látky bylo nyní zjištěno, že 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamát) může vázat dva moly vody ve formě krystalové vody. To bylo prokázáno termogravimetrickým měřením, ale poukazuje na to i silný vývin tepla při hnětení účinné látky s vodou. Zachycení krystalové vody působí také těžkosti vznikající při tabletování, citelně silný vývin tepla při hnětení a cementovitě spékání, dále špatné rozpadové vlastnosti hotových tablet.

Je známé, že jednou z podmínek dobré tabletovatelnosti a vhodné rozpadové vlastnosti tablet je množství vody pohlčené škrobem používaným jako přídavný prostředek, které se může upravovat odpovídajícím sušením granulátu. Nutný obsah vlhkosti (vztaženo na škrob 15 až 20 %) se v tomto případě nemůže získat jednoduchým sušením, poněvadž během sušení voda vázaná adsorptivně škrobem vystupuje rychleji než krystalová voda účinné látky. Proto jsou špatné rozpadové vlastnosti tablet.

Podle vlastních zkoušek se také z hlediska tabletizace nemůže získat příznivější produkt způsobem odlišným od údajů literatury, tj. překrystalováním z vody.

Při pokusech provedených při výrobě 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu) z 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochloridu a methylisokyanátu bylo nyní nalezeno, že není nutné uvolňovat 2,6-dihydroxymethylpyridin z jeho adiční soli s kyselinou a izolovat bázi, když se použije terciární báze jako katalyzátor ve větším množství než molárním. Tímto způsobem reakce proběhne rychleji a také 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochlorid je vhodný pro další reakci. Dále bylo nalezeno, že při překrystalování surového 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu) ze čtyř až pětinasobného množství směsi připravené v poměru 1 : 1 až 1 : 2 z $C_1 - C_3$ alkoholu a vody a sušením získaného produktu při 50 až 100 °C se získá materiál, který se po smíchání s pomocnými látkami může přímo tabletovat bez granulace. Tento poznatek je překvapující, poněvadž ani při krystalizaci z alkoholu a ani při krystalizaci ze směsi alkohol-voda, jejíž složení se liší od složení výše uvedeného, nebylo možno získat produkt vhodný k tabletování.

Podstata způsobu výroby 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu) podle vynálezu spočívá v tom, že se nechá reagovat 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochlorid s methylisokyanátem v terciární bázi, tetrahydrofuranu, acetonitrilu nebo v halogenovaném uhlovodíku, v přítomnosti alespoň jednoho ekvivalentu, počítáno na hydrochlorid, terciárního aminu, výhodně trialkylaminu nebo cyklického terciárního aminu, substituovaného na dusíku alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, reakční směs se odpaří a získaný surový produkt se překrystaluje nejdříve z vody, potom ze směsi připravené v poměru 1 : 1 až 1 : 2 methanolu nebo ethanolu a vody, přičemž se tato směs používá ve čtyř až šestinasobném množství, počítáno na překrystalovávaný produkt, a získaný produkt se suší při teplotě 50 až 100 °C.

Výhodně se jako 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochloridu použije surového 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochloridu, získaného hydrolýzou 2,6-diacetoxymethylpyridinu a vypařeno jako hydrochlorid, a při překrystalování ze směsi alkoholu a vody se použije čtyř až šestinasobného množství 50% vodného methanolu.

Literární poukazy, které jsou k dispozici, nedávají odborníkovi jednoznačný podklad. Podle všeobecné literatury organické chemie (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 8, 129) závisí reakce mezi alkoholy a isokyanáty silně na katalytickém účinku. Kysele reagující substance, například kyselina chlorovodíková, snižují reakční rychlost, současně se však jako katalyzátory používají jako kysele reagující známé látky, jako chlorid hlinitý nebo chlorid zinečnatý. Látky reagující bazicky, například terciární aminy, trialkylaminy, se uvádějí jako katalyzátory, účinek jejich adičních solí s kyselinami, například hydrochloridu, však není známý. Na základě literatury organické chemie a citovaných patentových spisů se musí akceptovat, že 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochlorid nemůže reagovat s methylisokyanátem a proto se z vyrobené kyselé soli musí báze izolovat velmi nepohodlným postupem, s nepřehlednými ztrátami (viz japonský patentový spis č. 14 223). Proto nebylo možno v žádné odborné literatuře najít údaj, že by jako katalyzátor zmíněný terciární amin nebo některá z jeho adičních solí s kyselinami mohl mít vliv na reakci 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochloridu s methylisokyanátem.

Způsob podle vynálezu přináší mimo to další výhody. Bylo zjištěno, že hydrochlorid terciární báze přítomný v molárním množství příznivě ovlivňuje rozpustnost vzniklého 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu) ve vodě a tím se mohou jedním překrystalováním

z koncentrovaného vodného roztoku odstranit vedlejší produkty vznikající při reakci (2,6-dihydroxymethylpyridinmonokarbamat a rozkladné produkty).

Podle jedné, zvláště výhodné formy provedení způsobu podle vynálezu se jako výchozí látka nepoužívá čistý 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochlorid, ale surový produkt, který se získá podle maďarského patentového spisu č. 167 834, příklad 10, a který obsahuje také chlorid sodný a pyridinové deriváty s obsahem hydroxylových skupin. Také v tomto případě lze pozorovat příznivý účinek hydrochloridu terciární báze, tj. jedním překrystalováním z vody se mohou odstranit nejen vedlejší produkty vzniklé při reakci s methylisokyanátem, ale i nečistoty zavlečené s 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochloridem, popřípadě jejich reakční produkty s methylisokyanátem.

Produkt získaný překrystalováním z vody odpovídá sice kvalitativním požadavkům kladeným na farmakologickou účinnou látku, je však tabletovatelný s potížemi již vylíčenými.

2,6-Dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamát) vykazuje při krystalooptických a rentgenoanalytických zkouškách rozpouštědlovou polymorfii.

Jedna polymorfní modifikace (dále modifikace alfa) se získá krystalizací z vody. Krystaluje v podélně protažených destičkách nestejnoměrných rozměrů, její krystalová soustava je jednodílná. Opticky se vyznačuje tím, že její lom světla je malý, dvojlom vysoký. Úhel zhášení je 16 až 19°. Při sušení se polarizačněoptické vlastnosti substance podstatně mění. Modifikace alfa se tvoří pak, když se na krystaly vyloučené z libovolného rozpouštědla, tj. jiné krystalové modifikaci, dodatečně působí vodou.

Jiná krystalová modifikace vzniká, když se krystaluje z alkoholu. Krystaly rovněž náleží k jednodílné krystalové soustavě, vypadají však jinak než modifikace alfa. Jsou podélně protažené, vláknité a někdy tvoří svazek. Také její optické vlastnosti jsou jiné. Především úhel zhášení je velmi velký: 28 až 30°. Také zde nastává solvatace, ale solvato-vý obal je velmi silně vázán. Při sušení se optické vlastnosti nemění. Tato krystalová modifikace se označuje jako modifikace beta.

Krystaluje-li 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamát) například ze směsi připravené z $C_1 - C_3$ alkoholu s vodou v poměru 1 : 1, získá se opět jiná krystalová modifikace (dále modifikace γ_1). Morfologické a optické vlastnosti modifikace γ_1 jsou odlišné od vlastností modifikací alfa a beta. Krystalový systém je 2/m holodrický, úhel zhášení je 18 až 19°. Index lomu n_{α} je 1,525, $n_{\gamma_1} = 1,442$, dvojlom je proto velký. Podle vzhledu jde o malé, husté, neaglomerované, čiré jednotlivé krystaly, mající rozměrový poměr 2 : 1 a jsou bez uzavření a matečného louhu. Krystaly jsou ohrazeny malým počtem tvarových ploch, jejich velikost je 0,1 až 0,3 mm. Hustě na sobě ležící jednotlivé krystaly vyplňují dobře prostor. Suší-li se produkt sestávající z krystalů modifikace γ_1 , vzniká modifikace γ_2 . Ta se může přímo tabletovat. Existence nové modifikace γ_2 je dokázána tím, že se optické vlastnosti produktu ostře liší od vlastností zbývajících produktu. Poněvadž při sušení odchází voda, nastává změna ve struktuře substance. Stává se trojdílně symetrickou. Při pozorování zvětšovací sklem je možno mezi dřívějšími jednotlivými krystaly pozorovat mozaikovitě uspořádané, různě orientované skupiny krystalů. Indexy lomu se navzájem blíží: index lomu v podélném směru (n_{α}) se blíží ostatním dvěma indexům lomu (n_{β} a n_{γ_2}), tj. dvojlom je mnohem menší než u modifikací již popsaných. Pod mikroskopem je produkt prakticky neprůsvitný, nastává spontánní polarizace. Modifikaci γ_2 nelze vyrábět zahříváním modifikace alfa, popřípadě beta.

Tento poznatek je překvapující, poněvadž v literatuře není žádná zmínka o krystalové polymorfii 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu) a nikde není uvedeno, že tato polymorfie má rozhodující význam pro tabletovatelnost.

V tabulce 1 jsou uvedeny údaje různých krystalových modifikací 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu).

Výsledky rentgenových difrakčních měření ukazuje tabulka 2.

Termogravimetrické křivky jsou znázorněny na připojených výkresech na obr. 1, 2, 3 a rentgenové difraktogramy na obr. 4, 5, 6 a 7.

Jednotlivá vyobrazení představují:

- obr. 1 termogravimetrické křivky krystalových modifikací alfa a beta,
- obr. 2 termogravimetrickou křivku krystalové modifikace γ_1 ,
- obr. 3 termogravimetrickou křivku krystalové modifikace γ_2 ,
- obr. 4 rentgenový difraktogram krystalové modifikace alfa,
- obr. 5 rentgenový difraktogram krystalové modifikace beta,
- obr. 6 rentgenový difraktogram krystalové modifikace γ_1 ,
- obr. 7 rentgenový difraktogram krystalové modifikace γ_2 .

T a b u l k a 1

Krystalové modifikace

	alfa	beta	γ_1	γ_2
Výroba	krystalizace z vody nebo působení vodou	krystalizace z al-koholu	krystalizace ze směsi voda-alkohol stanoveného poměru	sušení 1 při 50 - 100 °C
Krystaly (morfologicky)	podélně protažené destičky, vnitřně labilní, obrys neurčitý	svazek, vláknitý, štětičkovitý nebo jehličkovitý, rozměr silně rozdílný	čirá, jednotlivá prisma, velikost zrn jednotná, velikost zrna 0,1 mm	isometrické nebo trochu podélně protažené krystaly, obrys a rozměr jako 1
Krystalová soustava	jednoklonná	jednoklonná	jednoklonná, (holodrická třída 2/m)	trojklonná
Optické vlastnosti	$c \ n_{\alpha} =$ $= 16 - 19^\circ$	$c \ n_{\alpha} =$ $= 28 - 30^\circ$	$c \ n_{\alpha} =$ $= 18 - 19^\circ$	proměnně kosý
Optický charakter	negativní	negativní	negativní	pouze na okrajích prosvítající, neprůsvitný
Index lomu	$n_{\alpha} = 1,47$ $n_{\gamma} = 1,59$	$n_{\alpha} = 1,46$ $n_{\gamma} = 1,60$	$n_{\alpha} = 1,442$ $n_{\gamma} = 1,525$	$n_{\alpha} = 1,550$ $n_{\gamma} = 1,545$
Hodnota dvojlomu	$\Delta = -0,11$ až $-0,12$ (velký)	$\Delta = -0,13$ až $-0,14$ (velký)	$\Delta = -0,083$ (středně velký)	$\Delta = -0,005$ (velmi malý)
DTK	I. 78,5 °C 4,4 % II. 102,5 °C 8,0 % 12,4 %	62 °C 11 %	I. 86 °C 6 % II. 102 °C 7 % III. 114 °C 4,8 % 19,8 %	až do teploty tání prakticky stabilní

Tabulka 2

Hodnoty rentgenové difrakce

č.	d_{hkl} (nm)	krystalové modifikace				poznámka
		alfa	beta	γ_1	γ_2	
1	1,18 - 1,16	-	100	-	90	
2	0,872	90	-	100	-	
3	0,712	-	100	-	-	
4	0,706	-	-	-	100	
5	0,630	50	-	40	-	
6	0,590	12	15	35	-	
7	0,571 - 0,560	15	50	30	85	základní struktura
8	0,497 - 0,462	90	90	80	55	základní struktura
9	0,445 - 0,458	-	100	40	100	
10	0,418	-	-	-	40	
11	0,395	45	60	60	-	
12	0,385	-	80	-	55	
13	0,373	30	40	70	-	
14	0,358	-	25	-	100	
15	0,338	90	-	80	-	
16	0,296	-	-	-	15	

Způsob výroby přímo tabletovatelného 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu) spočívá v tom, že se 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochlorid v organickém rozpouštědle, v přítomnosti nejméně ekvivalentního množství terciární báze, vypočteného na hydrochlorid, nechá reagovat s methylisokyanátem, reakční směs se odpaří a získaný surový produkt se překrystaluje z vody a potom ze směsi připravené z $C_1 - C_3$ alkoholu a vody v poměru 1 : 1 až 1 : 2 a získaný 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamát) se suší při 50 až 100 °C.

Podle vynálezu se například 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochlorid smíchá s organickým rozpouštědlem, přidá se terciární báze nejméně v ekvivalentním množství, vztaženo na hydrochlorid, a potom methylisokyanát ve dvojnásobném molárním přebytku. Teplota reakční směsi je zpočátku účelně tak vysoká jako teplota okolí, potom se směs zahřeje až k varu. Po ukončení reakce se těkavé složky odpaří. Suchý zbytek se překrystaluje z vody a překrystalování se opakuje ze směsi připravené z $C_1 - C_3$ alkoholu a vody v poměru 1 : 1 až 1 : 2. Získaný 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamát) je přítomen v krystalové modifikaci γ_1 , která dosud nebyla v literatuře popsána.

Může se používat čistý nebo surový 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochlorid. Je možné používat hydrochlorid obsahující 20 % organických nebo anorganických nečistot.

Jako organická rozpouštědla je možno používat terciární báze, například trialkylamin, výhodně triethylamin, dále tetrahydrofuran, acetonitril, chlorované uhlovodíky, například chloroform nebo tetrachlormethan, nebo směsi uvedených rozpouštědel. Množství použitého organického rozpouštědla nehraje rozhodující roli. Použije-li se však jako reagencie vsazený terciární amin současně také jako rozpouštědlo, je přirozeně nutné větší množství než ekvivalentní.

Methylisokyanát se účelně používá ve větším množství, než je množství ekvivalentní, výhodně ve dvou až čtyřnásobném přebytku.

Reakce se může provádět při teplotě 0 °C až do teploty varu reakční směsi. Účelně se začíná při nižší teplotě, asi při 0 °C až teplotě okolí, a s postupující reakcí se reakční směs pomalu zahřívá až na teplotu varu reakční směsi.

Reakční doba závisí na reakční teplotě. Obvykle činí reakční doba jednu až deset hodin.

Při překrystalování z vody se množství vody volí tak, aby rozpustnost substance nepůsobila žádné zbytečné ztráty (asi dvojnásobné až trojnásobné množství vody). Množství vody může také záviset na čistotě výchozí substance. Používá-li se silnější znečištěná výchozí látka, je účelné konečný produkt překrystalovat z většího množství vody.

K výrobě modifikace gama_1 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu) podle vynálezu se používá směs $\text{C}_1 - \text{C}_3$ alkoholu a vody v poměru 1 : 1 až 1 : 2. Jako alkohol je možno používat methanol, ethanol, propanol, ale i jejich směsi. Obvykle se používá čtyř až pětinašobného množství vodného alkoholu, vztaženo na množství překrystalovávané substance.

Přímo tabletovatelná modifikace gama_2 se připraví zahříváním modifikace gama_1 . Suší se účelně při teplotě 50 až 100 °C až do konstantní hmotnosti.

Výhody způsobu podle vynálezu je možno shrnout následovně:

- výtěžek 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu), vztaženo na 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochlorid, je lepší o 15 až 20 %;

- vznikající hydrochlorid terciární báze působí mimořádně příznivé krystalizační podmínky; prakticky již jednou krystalizací z vody se může získat produkt odpovídající požadavkům farmakologické čistoty;

- překrystalováním ze směsi voda-alkohol daného složení a sušením se může vyrábět přímo tabletovatelná krystalová modifikace, modifikace gama_2 . To má velký význam výrobně technický, především ekonomický, poněvadž přípravky jsou farmakologicky důležité a vyrábějí se ve značném množství.

Vynález je blíže vysvětlován v dále uvedených příkladech provedení.

Čistota substancí vyrobených podle příkladů byla kontrolována chromatograficky na tenké vrstvě a UF-spektrofotometricky. Chromatografie na tenké vrstvě se prováděla na aktivovaných vrstevách silikagelu směsí připravenou z octanu ethylatého, chloroformu a ethanolu v poměru 6 : 2 : 1, vyvolána parami jodu. Hodnota R_f 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu) je 0,4. UF-spektrofotometrická měření byla prováděna v ethanolickém roztoku při 165 až 175/263 nm (R_1^1 % cm).

Stupeň čistoty vyrobené substance, její obsah účinné látky, byl stanoven titrací 0,05 N roztokem kyseliny chloristé na krystalovou violet.

Pro měření krystalomorfologická a krystalooptická, důležitá vzhledem k tabletovatelnosti, bylo použito polarizačního mikroskopu (Leitz: „Panphot“, a Zeiss: „Polmi A,,), ke snímkování DTA a DTG křivek (obr. 1, 2, 3) diferenciálního termogravimetru (podle Erdey-Paula) a pro snímkování rentgenového difraktogramu (obr. 4, 5, 6, 7) rentgenového difraktometru („Kristalloflex 4,, fy Siemens).

P ř í k l a d 1

a) 15,7 g (0,1 M) 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochloridu se suspenduje ve 176 ml acetonitrilu a potom se přidá 20,8 ml (0,15 M) triethylaminu. Potom se při 20 až 25 °C k reakční směsi přikape 13 ml (0,22 M) methylisokyanátu. Reakční směs se při 20 až 30 °C hodinu míchá a pak se 3 hodiny vaří. Potom se za sníženého tlaku oddestiluje rozpouštědlo. Zůstane 35 až 40 g šedé, krystalické hmoty, směs 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu) a triethylaminhydrochloridu. Produkt se rozpustí v 80 ml vroucí vody, roztok se čepí varem

s 2 g aktivního uhlí 30 minut a potom se filtruje. Pak se krystalická březka tři hodiny míchá při 0 až 5 °C a pak se filtruje. Odfiltrovaná substance se suší při 50 až 60 °C.

Získá se 23,3 g 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu) (94,4 % teoretického výtěžku). Produkt taje při 134 až 135 °C, obsah čisté substance, stanovený UF-spektrofotometricky, je 99,8 %. Produkt je podle chromatografie na tenké vrstvě jednotný.

b) 23,3 g produktu získaného popsaným způsobem se rozpustí ve směsi připravené z 46,6 ml vody a 46,6 ml methanolu při varu směsi. Když se vše rozpustí, nechá se roztok za pomalého míchání ochladit bez vnějšího chlazení. Při 48 až 50 °C nastává krystalizace. Když teplota směsi klesne pod 35 °C, chladí se vnějším chlazením na 0 až 5 °C a směs se při této teplotě nechá asi 8 hodin stát. Potom se produkt filtruje a při 50 až 100 °C se suší. Získá se 22,65 g 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu), který odpovídá požadavkům na farmakologickou kvalitu.

Výtěžek překrystalování je 95,7 %. Získaný produkt je krystalová modifikace γ_2 , vhodná k přímému tabletování. Obsah čisté substance, stanovený UF-spektrofotometricky, je 99,9 %.

P ř í k l a d 2

Pracuje se způsobem popsaným v příkladu 1, s tím rozdílem, že se místo acetonitrilu jako rozpouštědlo použije tetrahydrofuran. Nevaří se 3 hodiny, ale 5 až 6 hodin. Zpracování směsi a krystalizace se provádí způsobem popsaným v příkladu 1. Získá se 23,15 g (93,7 % teorie) 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu), který taje při 134 až 136 °C. Obsah účinné látky, stanovený UF-spektrofotometricky, je 99,7 %. Produkt je podle chromatografie na tenké vrstvě jednotný a může se přímo tabletovat.

P ř í k l a d 3

20 g surového 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochloridu (vyrobený podle maďarského patentového spisu č. 167 834, čistota 91,7 %) se suspenduje ve 160 ml acetonitrilu. K suspensi se přikape 20 ml triethylaminu a 20 ml methylisokyanátu. Reakční směs se hodinu míchá při 20 až 30 °C, pak se během hodiny zahřeje až k varu a vaří se tři hodiny. Potom se za sníženého tlaku odpaří k suchu. Získaných 38 g produktu se překrystaluje ze 76 ml vody způsobem popsaným v příkladu 1.

Získá se 24,4 g 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu), který taje při 134 až 136 °C. Obsah čisté substance, stanovený UF-spektrofotometricky, je 100 %. S ohledem na čistotu výchozí sloučeniny je výtěžek 92,2 % teorie.

Produkt se postupem popsaným v příkladu 1b) překrystaluje ze směsi methylalkohol-voda a potom se suší. S podobným výtěžkem se rovněž získá krystalová modifikace vhodná k přímému tabletování. Kvalita je stejná jako kvalita produktu krystalovaného z vody.

P ř í k l a d 4

5,25 g (0,03 M) 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochloridu se rozpustí v 25 ml pyridinu a nechá se reagovat s 5,3 ml (0,09 M) methylisokyanátu způsobem popsaným v příkladu 1. Reakční směs se zpracuje podle příkladu 1. Získá se 7,65 g (94,0 % teoretického výtěžku) 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu), který taje při 135 až 137 °C. Produkt má 99% obsah účinné látky, stanovený UF-spektrofotometricky, a podle chromatografie na tenké vrstvě je jednotný.

P ř í k l a d 5

Pracuje se způsobem popsaným v příkladu 1, s tím rozdílem, že se místo acetonitrilu jako rozpouštědlo použije 200 ml tetrachlormethanu. Získá se 23,5 g 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu) jehož fyzikální konstanty a stupeň čistoty jsou shodné s týmiž hodnotami produktu získaného podle příkladu 1.

P ř í k l a d 6

Pracovalo se způsobem popsaným v příkladu 1, s tím rozdílem, že se místo triethylaminu použilo jako terciárního aminu 14,8 ml (0,12 mol) N-methylpiperidinu. Zpracování směsi a krystalizace proběhly rovněž způsobem popsaným v příkladu 1. Bylo získáno 24 g (97 %) 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu) o teplotě tání 134 až 136 °C. Obsah účinné látky, určený UF-spektrometricky, činil 99,6 %. Produkt byl podle chromatografie na tenké vrstvě jednotný.

P ř í k l a d 7

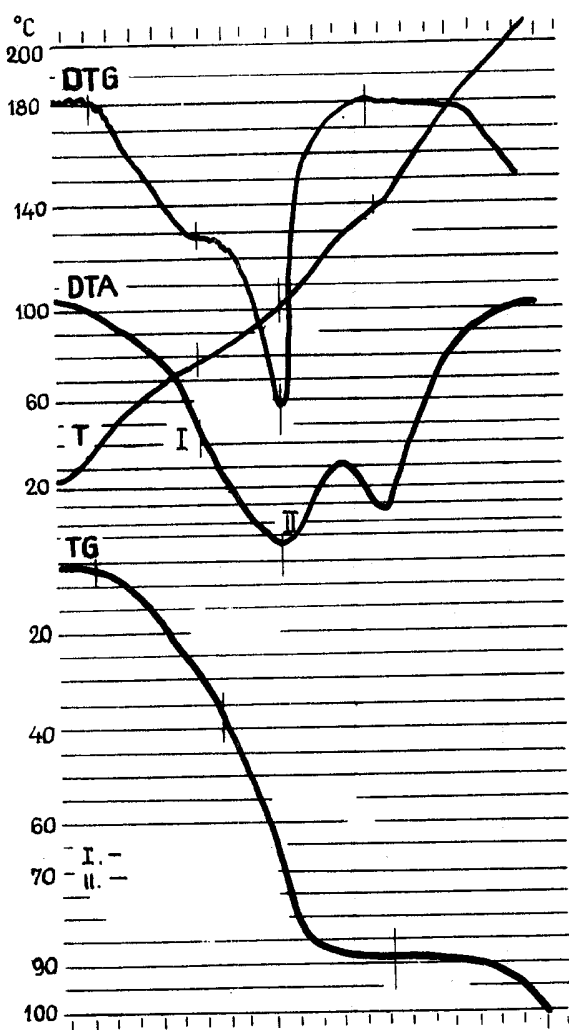
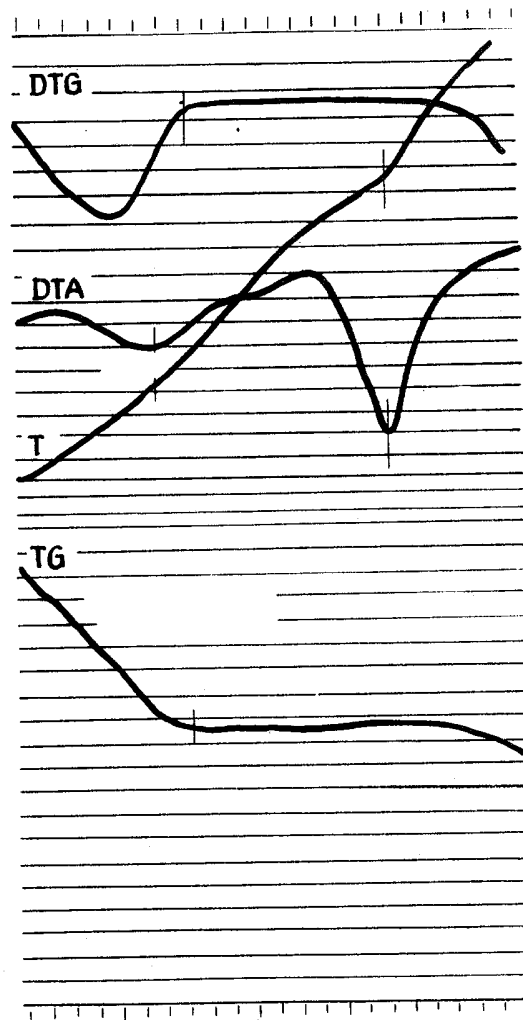
Pracovalo se způsobem popsaným v příkladu 1, s tím rozdílem, že se místo triethylaminu použilo jako terciárního aminu 24,4 ml (0,14 mol) diisopropylethylaminu. Zpracování směsi a krystalizace proběhly rovněž způsobem popsaným v příkladu 1. Bylo získáno 23,65 g (95,7 %) 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu) o teplotě tání 133,5 až 137 °C. Obsah účinné látky, stanovený UF-spektrometricky, činil 99,5 %. Produkt byl podle chromatografie na tenké vrstvě jednotný.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Ž U

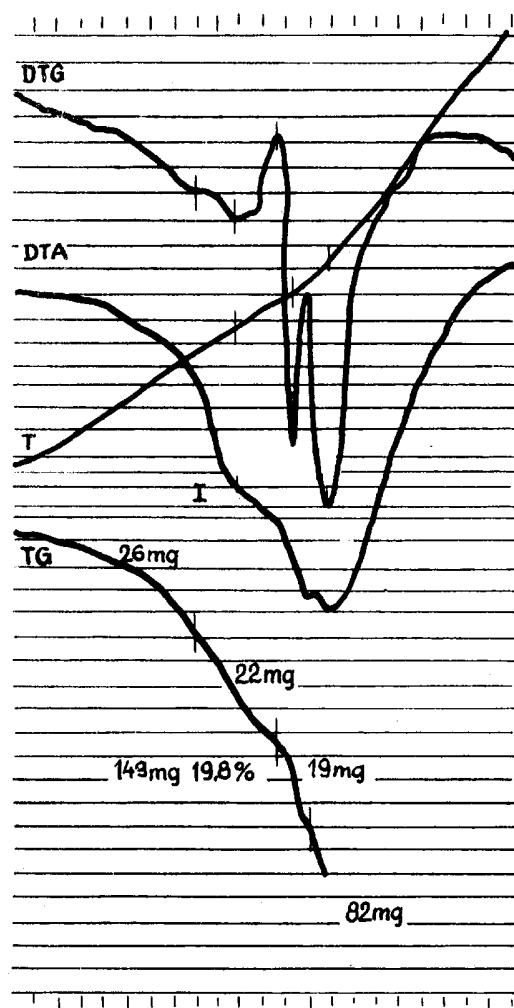
1. Způsob výroby 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu), vyznačující se tím, že se nechá reagovat 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochlorid s methylisokyanátem v terciární bázi, tetrahydrofuranu, acetonitrilu nebo v halogenovaném uhlovodíku, v přítomnosti alespoň jednoho ekvivalentu, počítáno na hydrochlorid, terciárního aminu, výhodně trialkylaminu nebo cyklického terciárního aminu, substituovaného na dusíku alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, reakční směs se odpaří a získaný surový produkt se překrystaluje nejdříve z vody, potom ze směsi připravené v poměru 1 : 1 až 1 : 2 methanolu nebo ethanolu a vody, přičemž se tato směs používá ve čtyř až šestinásobném množství, počítáno na překrystalovávaný produkt, a získaný produkt se suší při teplotě 50 až 100 °C.

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu 2,6-dihydroxymethylpyridin-bis(N-methylkarbamátu), vyznačující se tím, že se jako 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochloridu použije surového 2,6-dihydroxymethylpyridinhydrochloridu, získaného hydrolýzou 2,6-diacetoxymethylpyridinu a vypařením jako hydrochlorid.

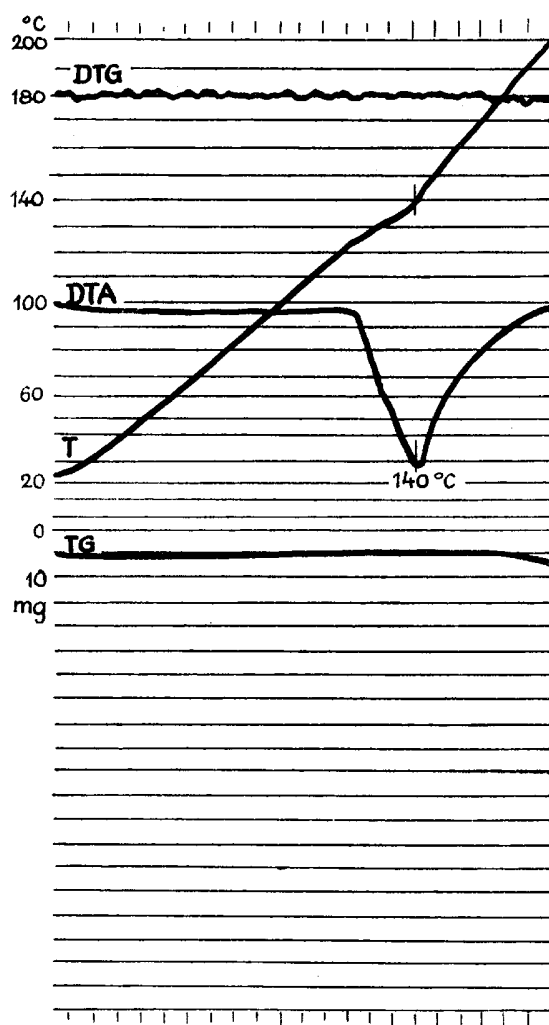
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se při překrystalování ze směsi alkoholu a vody použije čtyř až šestinásobného množství 50% vodného methanolu.

 (α)  (β)

Obr. 1

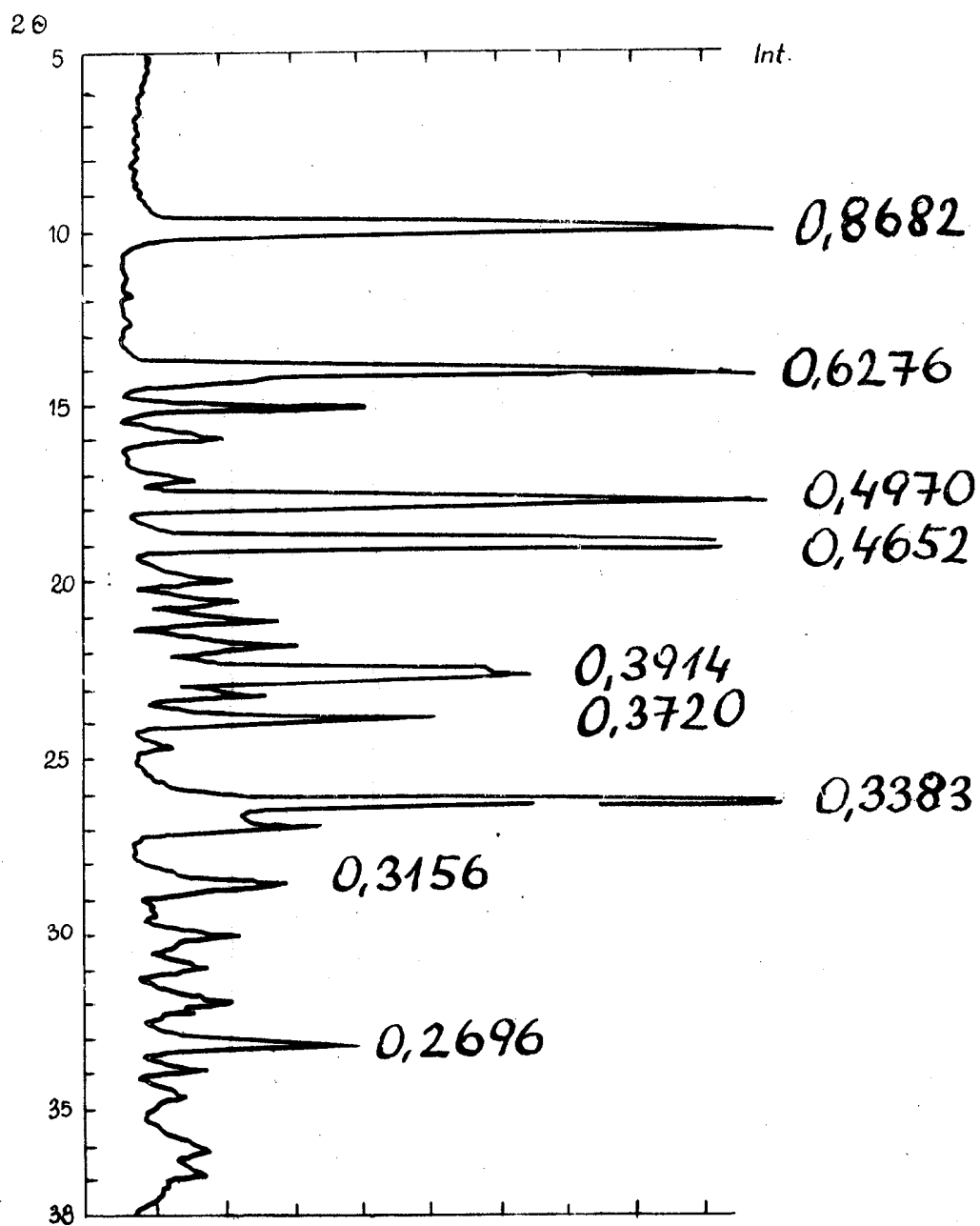
(γ₁)

Obr. 2

(γ₂)

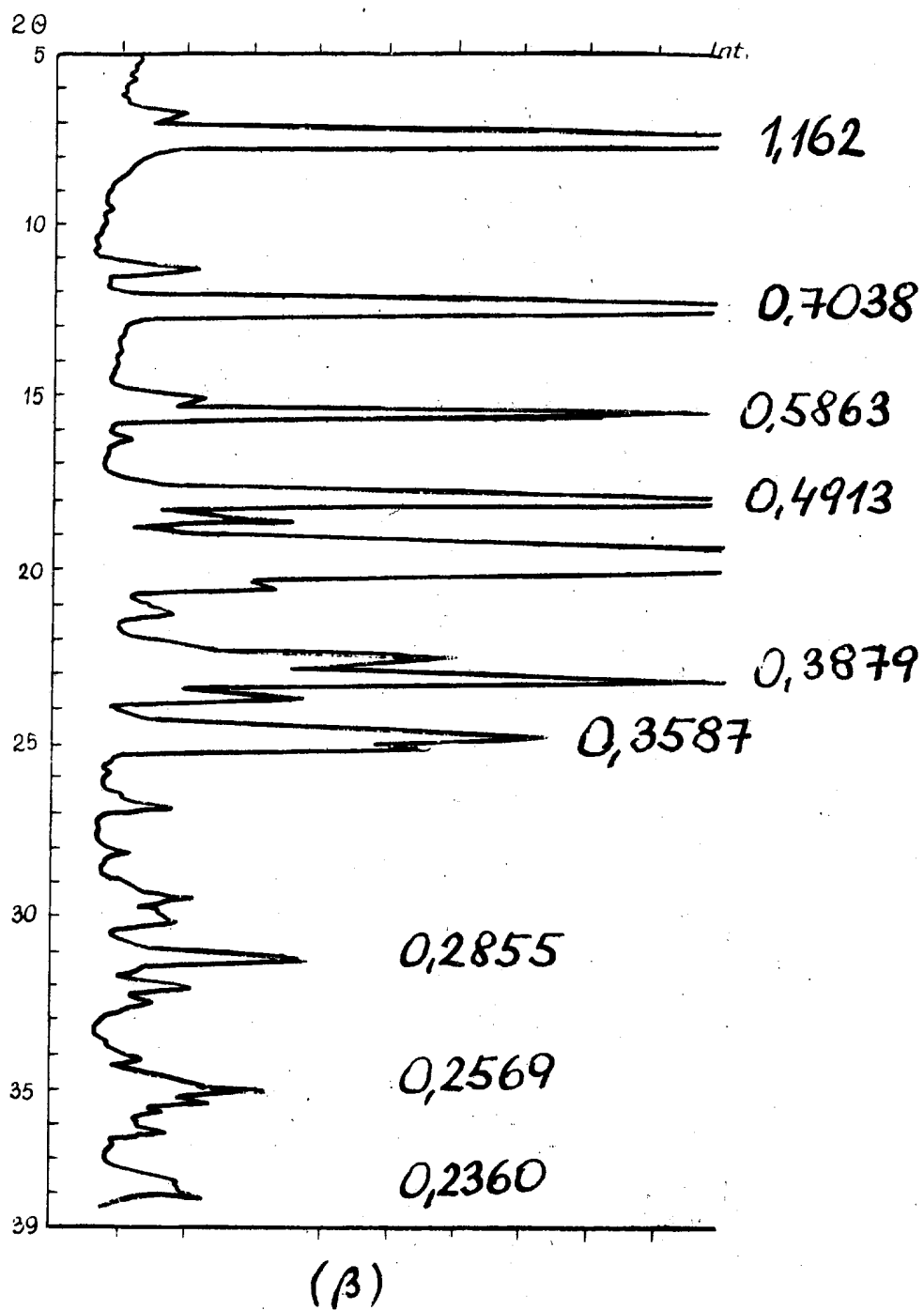
Obr. 3

215095



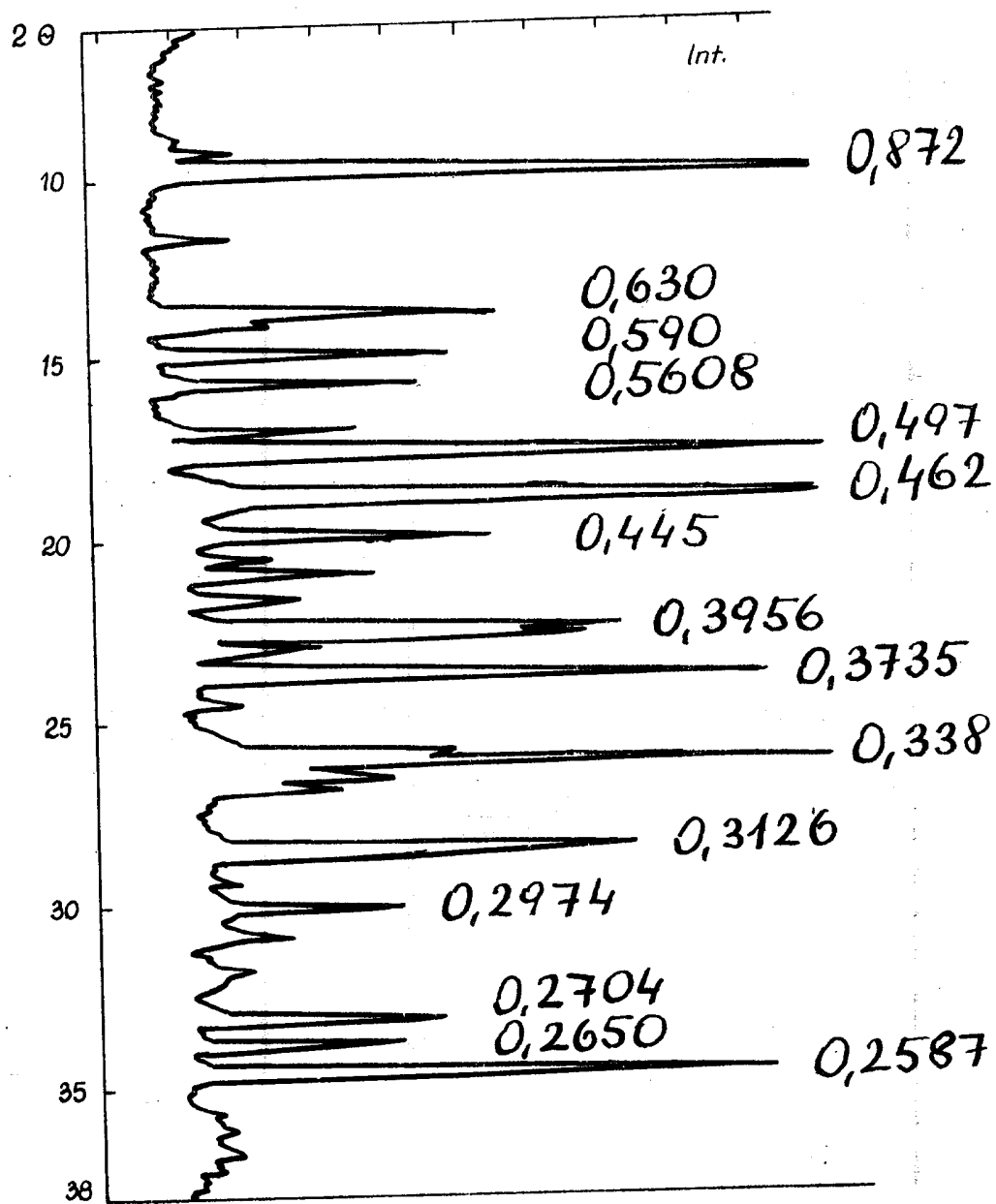
(α)

Obz. 4



Obr. 5

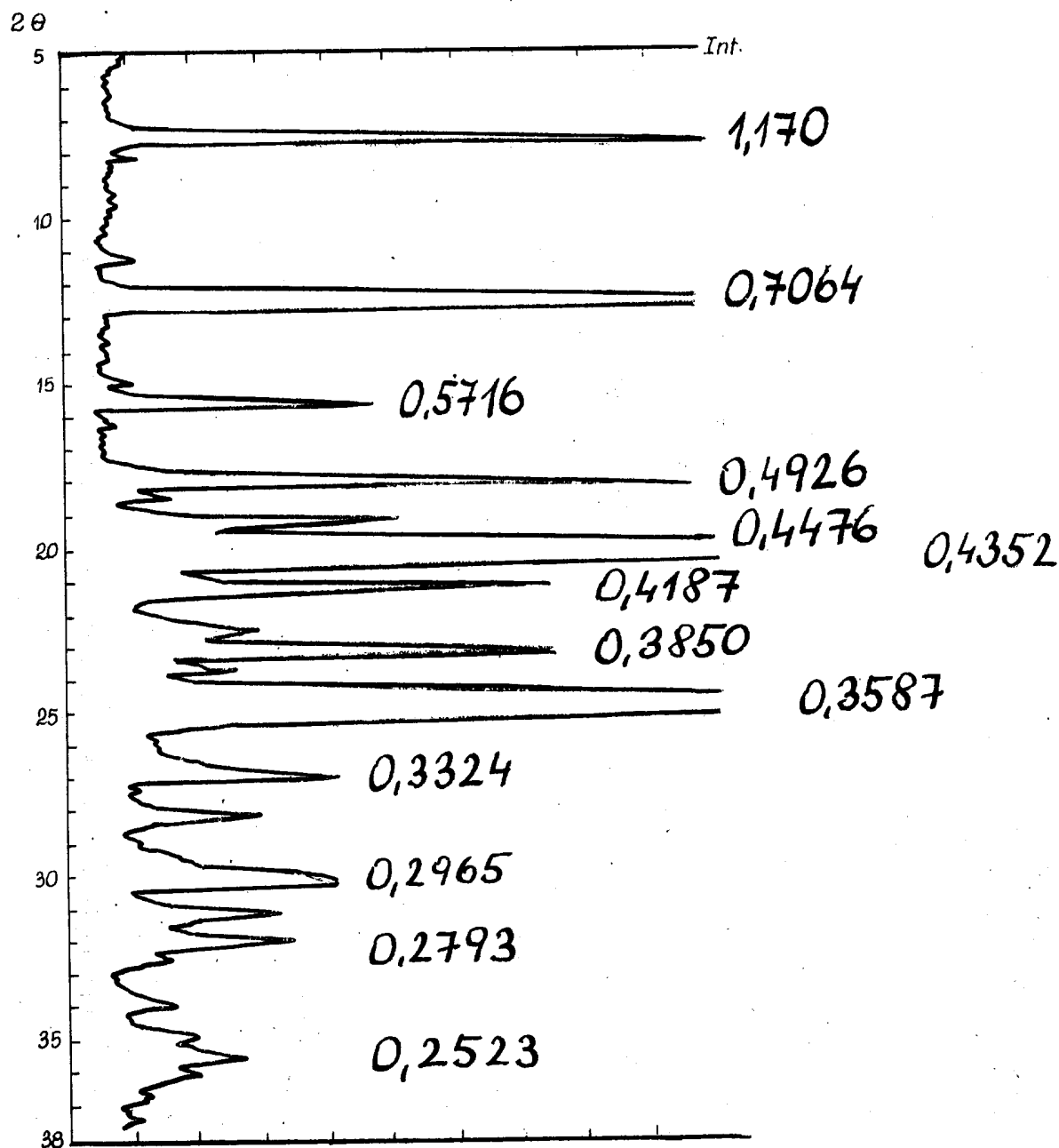
215095



(γ_1)

Obt. 6

215095



(r_2)

Obr. 7