



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0040260

(51)^{2019.01} C07C 333/04

(13) B

(21) 1-2019-05906

(22) 29/03/2018

(86) PCT/JP2018/013133 29/03/2018

(87) WO 2018/181672 A1 04/10/2018

(30) 2017-067358 30/03/2017 JP

(45) 25/06/2024 435

(43) 30/01/2020 382A

(73) SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED (JP)

27-1, Shinkawa 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 1048260 Japan

(72) SATO, Makoto (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) QUY TRÌNH BẢO CHẾ 1,3-DICARBAMOYLTHIO-2-(N,N-DIMETYLAMINO)PROPAN HYDROCLORUA BỀN VÀ SẢN PHẨM CỘNG CỦA HỢP CHẤT NÀY VỚI MUỐI CỦA AXIT VÔ CƠ CÓ TÍNH AXIT MẠNH HOẶC AXIT HỮU CƠ CÓ TÍNH AXIT MẠNH

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình bảo chế 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua bền, quy trình này bao gồm bước (A) trong đó 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua được rửa bằng dung dịch nước của muối của axit vô cơ mạnh hoặc với dung dịch nước của axit hữu cơ mạnh. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến sản phẩm cộng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua với muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua bền, và quy trình bào chế hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua đã được biết đến là hữu ích làm thuốc diệt trừ loài sinh vật gây hại. Về quy trình bào chế 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua, một số quy trình được mô tả trong các tài liệu sáng chế 1 đến 4 đã được biết đến. Ở đây, trong các quy trình bất kỳ, các hỗn hợp phản ứng được lọc để thu tinh thể của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua. Phương pháp rửa tinh thể sau khi lọc là phương pháp rửa tinh thể bằng metanol như được nêu trong ví dụ 6 và ví dụ so sánh 2 mà được mô tả trong tài liệu sáng chế 1.

Danh sách tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Patent Trung Quốc số 101519371

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Trung Quốc số 101103725

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số S42-10969

Tài liệu sáng chế 4: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số S49-27857

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua mà thu

được bằng quy trình thông thường có tính bền không đầy đủ và ví dụ, khi được lưu giữ trong thời gian dài, chất lượng của tinh thể bị giảm do sự phân hủy tinh thể.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua có tính ổn định khi bảo quản và quy trình bào chế hợp chất này.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu để giải quyết các vấn đề nêu trên, và đã phát hiện ra rằng 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua bền có thể thu được bằng quy trình được đề cập dưới đây.

Cụ thể, các tác giả sáng chế nhận thấy rằng 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua được đem đi xử lý rửa với dung dịch muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc dung dịch axit hữu cơ có tính axit mạnh để tạo ra 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua bền. Hơn nữa, các tác giả sáng chế cũng nhận thấy rằng 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua có tính ổn định chứa muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh, và ở dạng sản phẩm cộng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua với muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh, và hàm lượng của muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10% trọng lượng so với trọng lượng của sản phẩm cộng của hợp chất 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua nêu trên.

Sáng chế là như sau, tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở đó.

(Quy trình)

[1] Quy trình bào chế 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua bền bao gồm bước (A):

Bước (A): bước rửa 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua với dung dịch nước của muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc

dung dịch nước của axit hữu cơ có tính axit mạnh.

[2] Quy trình theo mục [1] nêu trên trong đó 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua mà được đưa đến bước (A) là 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua mà thu được bằng cách

cho 2-(N,N-dimethylamino)-1,3-dithioxyanat-propan hydroclorua phản ứng với khí hydroclorua trong metanol và dung môi hữu cơ tạo thành lớp kép với metanol, hoặc

cho 2-(N,N-dimethylamino)-1,3-dithioxyanat-propan hydroclorua phản ứng với axit clohydric trong nước và dung môi hữu cơ tạo thành lớp kép với nước.

[3] Quy trình theo mục [2] nêu trên trong đó dung môi hữu cơ tạo thành lớp kép với metanol là hỗn hợp của một hoặc hai hoặc nhiều loại dung môi được chọn từ nhóm bao gồm toluen, xylen, 1,2-dicloetan, clorofom, metylen clorua và clobenzen, và

dung môi hữu cơ tạo thành lớp kép với nước là hỗn hợp của một hoặc hai hoặc nhiều loại dung môi được chọn từ nhóm bao gồm toluen, xylen, 1,2-dicloetan, clorofom, metylen clorua và clobenzen.

[4] Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3] nêu trên trong đó 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua mà được đưa đến bước (A) là 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua mà thu được bằng cách cho 2-N,N-dimethylamino-1,3-propandithiol phản ứng với xyanat với sự có mặt của axit clohydric.

[5] Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4] nêu trên trong đó muối của axit vô cơ có tính axit mạnh được chọn từ amoni hydro sulfat, natri hydro sulfat, kali hydro sulfat, hoặc amoni hydro sulfat, và axit hữu cơ có tính axit mạnh được chọn từ axit oxalic hoặc axit xitric.

(Hợp chất (I) dưới dạng sản phẩm cộng với axit)

[6] Sản phẩm cộng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan

hydroclorua với muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh mà có các yêu cầu (a) và (b) sau đây:

- (a) hàm lượng của muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10% trọng lượng so với trọng lượng của sản phẩm cộng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua với muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh, và
- (b) độ pH của dung dịch nước của các sản phẩm cộng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua với muối của axit vô cơ hoặc axit hữu cơ là 3,7 hoặc thấp hơn.

[7] Sản phẩm cộng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua với muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh theo mục [6] nêu trên trong đó hàm lượng của muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng so với trọng lượng của sản phẩm cộng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua với muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh.

[8] Sản phẩm cộng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua với muối của axit vô cơ hoặc muối hữu cơ theo mục [6] hoặc [7] nêu trên trong đó muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh được chọn từ amoni hydro sulfat, natri hydro sulfat, kali hydro sulfat, axit oxalic hoặc axit xitric.

Sáng chế có thể tạo ra 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua bền bằng quy trình khả thi trong công nghiệp. Hydroclorua của nó có tính ổn định nhiệt tuyệt vời.

Mô tả chi tiết sáng chế

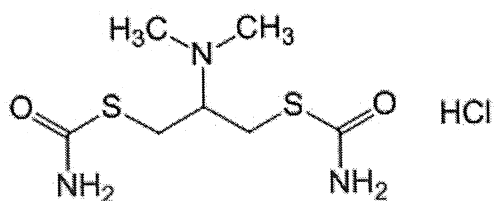
Quy trình

Sáng chế là quy trình bào chế 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua bền (I) bằng quy trình bao gồm bước (A)

được mô tả dưới đây.

1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) như được sử dụng ở đây có thể được bào chế, ví dụ, bằng phương pháp được mô tả trong các quy trình (1) đến (3) dưới đây.

Ở đây, 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (sau đây, đôi khi được gọi là "Hợp chất (I)") được gọi là Cartap hydroclorua, và là hợp chất có công thức sau đây:



Ngoài ra, hợp chất này được đề cập trong, ví dụ, The Pesticide Manual 17th edition, pages 170 to 171.

Quy trình (1)

2-(N,N-dimethylamino)-1,3-dithioxyanat-propan hydroclorua (sau đây, đôi khi được gọi là "Hợp chất (II)") có thể được cho phản ứng với khí hydroclorua trong metanol và dung môi hữu cơ tạo thành lớp kép với metanol để tạo ra 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I).

Các ví dụ về dung môi hữu cơ tạo thành lớp kép với metanol bao gồm hỗn hợp của một hoặc hai hoặc nhiều loại dung môi được chọn từ nhóm bao gồm toluen, xylen, 1,2-dicloetan, clorofom, metylen clorua và clobenzen.

Phản ứng này có thể được tiến hành theo phương pháp được mô tả trong tài liệu sáng chế 1 hoặc tài liệu sáng chế 3 nêu trên.

Quy trình (2)

2-(N,N-dimethylamino)-1,3-dithioxyanat-propan hydroclorua (II) có thể được cho phản ứng với axit clohydric trong nước và dung môi hữu cơ tạo thành lớp kép với nước để tạo ra 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I).

Các ví dụ về dung môi hữu cơ tạo thành lớp kép với nước bao gồm hỗn

hợp của một hoặc hai hoặc nhiều loại dung môi được chọn từ nhóm bao gồm toluen, xylen, 1,2-dicloetan, clorofom, metylen clorua và clobenzen.

Phản ứng này có thể được tiến hành theo phương pháp được mô tả trong tài liệu sáng chế 2 nêu trên.

Quy trình (3)

2-(N,N-dimethylamino)-1,3-propandithiol (sau đây, đôi khi được gọi là "Hợp chất (III)") có thể được cho phản ứng với xyanat với sự có mặt của axit để tạo ra 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I).

Phản ứng này có thể được tiến hành theo phương pháp được mô tả trong tài liệu sáng chế 4 nêu trên.

Thuật ngữ "quá trình xử lý rửa" như được sử dụng ở đây trong bước (A), bước (B) và bước (C) được nêu dưới đây có nghĩa là sự rửa tinh thể của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I), tức là, tinh thể (như tinh thể ướt) của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) chứa phần lọc, với dung dịch nước hoặc rượu mà được liệt kê trong bản mô tả này (ví dụ, ngâm tinh thể trong dung dịch nước hoặc rượu được đề cập, hoặc phun dung dịch nước hoặc rượu được đề cập lên tinh thể), nhờ đó thay thế một phần hoặc toàn bộ phần lọc có trong tinh thể bằng dung dịch nước hoặc rượu.

Sau khi tiến hành bước (A), bước (B) và/hoặc bước (C) được nêu dưới đây tiếp tục được thực hiện để điều chỉnh các lượng của muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh mà có trong 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I). Bước (B) và/hoặc bước (C) như được sử dụng ở đây có thể bao gồm trường hợp mà bước bất kỳ trong số bước (B) hoặc bước (C) có thể được tiến hành, hoặc cả bước (B) và bước (C) có thể được tiến hành.

Trước tiên, bước (A) được giải thích như sau.

Ở bước (A), 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) được rửa bằng dung dịch nước của muối của axit vô cơ có tính

axit mạnh hoặc dung dịch nước của axit hữu cơ có tính axit mạnh.

Các ví dụ về 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) mà được sử dụng ở bước (A) có thể bao gồm sản phẩm bất kỳ trong số các sản phẩm mà được bào chế theo phương pháp được mô tả trong các quy trình (1) đến (3) nêu trên, hoặc các sản phẩm mà được bào chế sau các quá trình xử lý của bước (B) được nêu dưới đây (mà bao gồm bước (B) sau bước (C) được nêu dưới đây) hoặc bước (C) sau đây (mà bao gồm bước (C) sau bước (B) được đề cập sau đây). Các sản phẩm mà được bào chế theo phương pháp được mô tả trong các quy trình (1) đến (3) nêu trên là được ưu tiên.

Các ví dụ về muối của axit vô cơ có tính axit mạnh bao gồm các sulfat và các nitrat, và các ví dụ cụ thể về các sulfat bao gồm amoni hydro sulfat, natri hydro sulfat, kali hydro sulfat, và amoni hydro sulfat. Về natri hydro sulfat và kali hydro sulfat, hỗn hợp mà được bào chế bằng cách trộn natri sulfat hoặc kali sulfat lần lượt với axit clohydric đậm đặc có thể được sử dụng, và trong quy trình theo sáng chế, hỗn hợp của natri hydro sulfat và natri clorua, hoặc hỗn hợp của kali hydro sulfat và kali clorua có thể được sử dụng. Amoni hydro sulfat có thể được bào chế bằng cách trộn amoni sulfat và axit clohydric đậm đặc, hoặc có thể được sử dụng dưới dạng chất bất kỳ chứa amoni clorua.

Các ví dụ cụ thể được ưu tiên của muối của axit vô cơ có tính axit mạnh bao gồm amoni hydro sulfat và natri hydro sulfat.

Các ví dụ về axit hữu cơ có tính axit mạnh bao gồm các axit hữu cơ như axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit glutaric, axit glycolic, axit lactic, axit glyxeric, axit tatalic, và axit xitric. Các ví dụ cụ thể được ưu tiên của axit hữu cơ có tính axit mạnh bao gồm axit oxalic và axit xitric.

Các ví dụ về muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh bao gồm tốt hơn là axit có tính dễ bay hơi thấp mà có thể được duy trì trong suốt quá trình bảo quản trong thời gian dài (ví dụ, trường hợp trong điều kiện nhiệt độ cao), và muối của axit vô cơ có tính axit mạnh là được ưu tiên hơn.

Dung dịch nước chứa muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu

cơ có tính axit mạnh có thể được bào chế bằng cách trộn muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh nêu trên, hoặc bất kỳ axit hoặc muối mà được sử dụng để điều chế dung dịch nước với nước để tạo ra dung dịch nước.

Dung dịch nước của amoni hydro sulfat được điều chế bằng cách trộn axit sulfuric đậm đặc với nước amoni. Dung dịch nước của hỗn hợp của amoni hydro sulfat và amoni clorua cũng có thể được sử dụng.

Dung dịch nước của natri hydro sulfat có thể được điều chế bằng cách trộn axit sulfuric đậm đặc với natri hydroxit, hoặc bằng cách trộn axit sulfuric đậm đặc với dung dịch nước natri hydroxit. Dung dịch nước natri hydro sulfat có thể được sử dụng dưới dạng dung dịch mà được bào chế làm dung dịch nước của hỗn hợp của natri hydro sulfat và natri clorua.

Dung dịch nước kali hydro sulfat được điều chế bằng cách trộn axit sulfuric đậm đặc với kali hydroxit, hoặc bằng cách trộn axit sulfuric đậm đặc với dung dịch nước kali hydroxit. Dung dịch nước kali hydro sulfat có thể được sử dụng dưới dạng dung dịch mà được bào chế làm dung dịch nước của hỗn hợp của kali hydro sulfat với kali clorua.

Nồng độ của muối của axit vô cơ hoặc axit hữu cơ trong dung dịch nước chứa muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 30% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 15% trọng lượng so với trọng lượng của dung dịch nước.

Nhiệt độ của dung dịch nước chứa muối vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh cho quá trình rửa thường nằm trong khoảng từ 0 đến 30°C và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 10°C.

Lượng được sử dụng của dung dịch nước chứa muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh cho quá trình rửa thường nằm trong khoảng từ 5 đến 70% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 30 đến 50% trọng lượng so với trọng lượng của tinh thể ướt.

Hợp phần thô chứa 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimetylamino)propan

hydroclorua (I) (ví dụ, các thành phần này có sự giảm về hàm lượng, và/hoặc các thành phần này có sự giảm về chất lượng) được tạo huyền phù đặc với nước, axit clohydric, dung dịch nước của muối của axit vô cơ có tính axit mạnh, hoặc dung dịch nước của axit hữu cơ có tính axit mạnh, và huyền phù đặc thu được được lọc, và sau đó tiếp tục được hòa tan trong nước, axit clohydric, dung dịch nước của muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc dung dịch nước của axit hữu cơ có tính axit mạnh trong khi gia nhiệt, và tinh thể được kết tủa bằng cách làm nguội, và sau đó được lọc, và tinh thể thu được được đưa đến quy trình theo sáng chế để tạo ra 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua bền.

1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) mà thu được ở bước (A) có thể được tiếp tục đưa đến bước (B) và/hoặc bước (C) được nêu dưới đây để điều chỉnh hàm lượng của muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh được chứa, nếu muốn.

Bước (B) được giải thích như sau.

Trong bước (B), 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) được rửa bằng dung dịch nước của muối có tính axit yếu của axit vô cơ.

Các ví dụ về muối có tính axit yếu của axit vô cơ bao gồm amoni clorua, natri dihydro phosphat, và kali dihydro phosphat, và tốt hơn là bao gồm amoni clorua.

Dung dịch nước của muối có tính axit yếu của axit vô cơ có thể được bào chế bằng cách trộn muối có tính axit yếu của axit vô cơ với nước để tạo ra dung dịch nước amoni clorua.

Nồng độ của muối có tính axit yếu của axit vô cơ thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 30% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 20% trọng lượng, so với trọng lượng của dung dịch nước.

Nhiệt độ của dung dịch nước của muối có tính axit yếu của axit vô cơ thường nằm trong khoảng từ 0 đến 30°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến

10°C.

Lượng của dung dịch nước của muối có tính axit yếu của axit vô cơ cho quá trình rửa thường nằm trong khoảng từ 5 đến 60% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 30% trọng lượng, so với trọng lượng của tinh thể ướt.

Bước (C) được giải thích như dưới đây.

Trong bước (C), 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua được rửa bằng rượu thấp.

Trong bước (C), tốt hơn là bước (C) được áp dụng trên các sản phẩm mà thu được bằng quá trình xử lý của bước (A) hoặc bước (B) tốt hơn là được áp dụng cho bước (C), tốt hơn nữa là được áp dụng trên các sản phẩm mà thu được bằng quá trình xử lý của bước (A).

Rượu thấp là rượu có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, metanol, etanol, và rượu isopropylic, và tốt hơn là metanol.

Nhiệt độ của rượu thấp cho quá trình rửa thường nằm trong khoảng từ 0 đến 30°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 10°C.

Lượng của rượu thấp cho quá trình rửa thường nằm trong khoảng từ 5 đến 60% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 30% trọng lượng, so với 1 trọng lượng của tinh thể ướt.

Sau khi bước cuối cùng trong số bước (A), bước (B) hoặc bước (C) được tiến hành, bước làm khô được thực hiện để tạo ra 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) mong muốn.

Tất cả các quá trình của quy trình theo sáng chế có thể được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng. Mặt khác, bởi vì mức hao hụt của sản phẩm mong muốn đối với chất lỏng rửa được kim hãm, quá trình rửa tốt hơn là được tiến hành với chất lỏng rửa nguội.

Bước (A) theo sáng chế cũng có thể là hữu ích đối với chế phẩm bất kỳ chứa 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) với sự giảm về hàm lượng và/hoặc sự giảm về chất lượng, và các muối có công thức (I)

với sự giảm về hàm lượng và/hoặc sự giảm về chất lượng cũng có thể được đưa đến quy trình theo sáng chế để tạo ra 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) bền. Muối có công thức (I) với sự giảm về hàm lượng và/hoặc sự giảm về chất lượng được tạo huyền phù đặc với nước hoặc axit clohydric và chất tương tự, và huyền phù đặc thu được được lọc, và sau đó tiếp tục được hòa tan trong nước, axit clohydric, hoặc chất tương tự trong khi gia nhiệt, và các tinh thể được kết tủa bằng cách làm nguội, và sau đó được lọc, và các tinh thể thu được được đưa đến bước (A).

(Hợp chất (I) dưới dạng sản phẩm cộng với axit)

Lượng của muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh mà được chứa trong sản phẩm cộng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua với muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh mà mỗi chất này được bào chế bằng quy trình theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,5% trọng lượng, và vẫn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,1% trọng lượng, so với trọng lượng của sản phẩm cộng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua với muối vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh. Ngoài ra, độ pH của dung dịch nước của sản phẩm cộng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua là bằng 4,5 hoặc thấp hơn, và thường nằm trong khoảng từ 3,0 hoặc cao hơn đến 4,5 hoặc thấp hơn, tốt hơn là bằng 3,0 hoặc cao hơn đến 4,2 hoặc thấp hơn, tốt hơn nữa là bằng 3,3 hoặc cao hơn đến 4,0 hoặc thấp hơn, vẫn tốt hơn nữa là bằng 3,7 hoặc thấp hơn, và tốt nhất là bằng 3,3 hoặc cao hơn đến 3,7 hoặc thấp hơn. Ở đây, độ pH của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) là giá trị bất kỳ thu được ở trường hợp khi độ pH của dung dịch nước được đo ở đó dung dịch nước được điều chế bằng cách hòa tan 1g hydroclorua khan trong 100mL nước (sau đây, được gọi là "dung dịch nước 1%"). Độ pH của dung dịch nước 1% thường nằm trong khoảng từ 3,0 đến 4,5, và khi 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) bị phân hủy, amoniac được tạo ra dưới dạng sản phẩm phụ và

sau đó độ pH có xu hướng tăng lên, và giá trị pH là chỉ số quan trọng để đánh giá sự tồn tại hoặc không tồn tại sự phân hủy, ngoài sự giảm hàm lượng. Khi độ pH vượt quá 4,5 (cụ thể là, 3,7), giá trị pH là không thích hợp.

1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) bền mà được bào chế bằng quy trình theo sáng chế thể hiện mức tinh khiết cao hơn và tính ổn định được cải thiện (như tính bền nhiệt) so với 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) mà thu được bằng quy trình thông thường, và do vậy có thể tạo ra sự bảo quản trong thời gian dài.

1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) được tạo ra có hoạt tính trừ sâu mạnh như được nêu trong tài liệu sáng chế 3 và tài liệu sáng chế 4 nêu trên, và có thể được sử dụng làm chế phẩm trừ sâu dùng trong nông nghiệp.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được giải thích chi tiết hơn bằng cách sử dụng các Ví dụ (gồm cả các Ví dụ so sánh), tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Sự phân tích hàm lượng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) được thực hiện bằng phương pháp chuẩn độ iot.

Hàm lượng của muối của axit vô cơ (ví dụ, ion như NH_4^+ và SO_4^{2-}) hoặc axit hữu cơ (ví dụ, axit oxalic) mà có trong sản phẩm cộng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) với muối của axit vô cơ hoặc axit hữu cơ có thể được tính từ các kết quả phân tích của các ion cụ thể mà thu được bằng phương pháp đường chuẩn tuyệt đối sử dụng phép sắc kí ion hiệu năng cao (HIC - high performance ion chromatography) như được đề cập dưới đây. Khi axit hữu cơ là axit xitric, hàm lượng có thể thu được bằng phương pháp đường chuẩn tuyệt đối sử dụng phép sắc kí lỏng (LC - liquid chromatography) với các bộ dò bước sóng UV.

- 1) Phương pháp phân tích ion sulfat (SO_4^{2-})

Phương pháp sắc kí ion hiệu năng cao (HIC)

Thân: DX-120 Ion Chromatograph

Bộ dò: Bộ dò cảm ứng điện (Electrical Conductivity Detector)

Bộ triết: ASRS-ULTRA 4mm

P/N=061561

Cột: IonPac AS4A-SC (4×250mm)

P/N=43174

Cột bảo vệ: IonPac AG14A (4×50mm)

P/N=46134

Dung môi rửa giải: Dung dịch hỗn hợp gồm 1,8mmol/L- NaCO_3 và 1,7mmol/L- NaHCO_3

Thể tích phun mẫu: 25 μL

Nhiệt độ cột: 35°C

Giá trị dòng điện bộ triết tự tái tạo (SRS): 50mA

Thể tích dòng: 1,0mL/phút

Áp suất: khoảng 1500 PSI

2) Phương pháp phân tích ion amoni (NH_4^+) và ion natri (Na^+)

Thân: ICS-1000 Ion Chromatograph (do NIPPON DIONEX K.K. sản xuất)

Bộ dò: Bộ dò cảm ứng điện (Electrical Conductivity Detector)

Cột: CG16/CS16 (do NIPPON DIONEX K.K. sản xuất)

Dung môi rửa giải: axit metansulfonic 30mmol

Thể tích phun mẫu: 25 μL

Hàm lượng của natri hydro sulfat được tính từ giá trị phân tích của ion sulfat (SO_4^{2-}) và natri ion (Na^+) bằng phương trình sau đây.

Phương pháp tính hàm lượng của NaHSO₄ và NaCl

$$\text{NaHSO}_4 (\% \text{ trọng lượng}) = \text{SO}_4^{2-} (\%) / 96,07 \times 120,06$$

$$\text{NaCl} (\% \text{ trọng lượng}) = (\text{Na}^+ (\%) / 22,99 - \text{SO}_4^{2-} (\%) / 96,07) \times 58,44$$

Trong phương trình nêu trên, mỗi kí hiệu có nghĩa như sau.

SO₄²⁻ (%): kết quả phân tích SO₄²⁻ sử dụng phép sắc kí ion

Na⁺ (%): kết quả phân tích Na⁺ sử dụng phép sắc kí ion

Trong trường hợp của kali, K⁺ được phân tích sử dụng phép sắc kí ion thay vì Na⁺.

Phương pháp tính hàm lượng của NH₄HSO₄ và NH₄Cl

$$\text{NH}_4\text{HSO}_4 (\% \text{ trọng lượng}) = \text{SO}_4^{2-} (\%) / 96,07 \times 115,11$$

$$\text{NH}_4\text{Cl} (\% \text{ trọng lượng}) = (\text{NH}_4^+ (\%) / 18,04 - \text{SO}_4^{2-} (\%) / 96,07) \times 53,49$$

Trong phương trình nêu trên, từng kí hiệu có nghĩa như sau.

SO₄²⁻ (%): kết quả phân tích SO₄²⁻ sử dụng phép sắc kí ion

NH₄⁺ (%): kết quả phân tích NH₄⁺ sử dụng phép sắc kí ion

3) Phương pháp phân tích axit oxalic và axit xitric

3-1) Điều kiện phân tích axit oxalic

Dưới điều kiện giống như điều kiện phân tích SO₄²⁻ sử dụng phương pháp sắc kí ion (HIC)

Thời gian duy trì (RT - retention time) để phát hiện axit oxalic = khoảng 15,2 phút

3-2) Điều kiện phân tích axit xitric sử dụng phép sắc kí lỏng (LC) là như sau.

Các sản phẩm tương đương với LC-20A được sử dụng.

Cột LC: Mightysil RP-8GP (5μm × 4,6mm × 250mm)

Thể tích dòng: 1,0mL/phút

Bộ dò: Bước sóng UV 210nm

Nhiệt độ: 40°C

Thể tích phun: 2 μ L

Pha động (3L):

Axetonitril / nước = 350mL / 2650mL

Natri 1-pentansulfonat 2,64g/3L

Axit phosphoric 40% 0,80g / 3L (được điều chỉnh đến độ pH=3,0)

Phương pháp định lượng: Phương pháp đường chuẩn tuyệt đối (3 điểm)

Thời gian duy trì (RT) để phát hiện axit xitric = khoảng 5,9 phút

Ở các ví dụ được đề cập sau đây, độ pH của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) thu được theo trường hợp mà dung dịch nước 1% của hydroclorua khan được điều chế và độ pH của nó sau đó được đo.

Trong các ví dụ, thử nghiệm về tính ổn định của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) được thực hiện trong bể điều nhiệt ở nhiệt độ 55°C và 60°C.

Ví dụ 1

Dung dịch gồm 29,6g 2-(N,N-dimethylamino)-1,3-dithioxyanat-propan hydroclorua (II) (0,147mol) trong 138,0g 1,2-dicloetan (21,4% là nồng độ của hợp chất II) được bổ sung 53,3g metanol, và 55g khí hydroclorua (1,496mol) được thổi vào dưới điều kiện làm lạnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 6 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được làm ấm dần đến nhiệt độ 65°C như nhiệt độ bên trong, và khí hydroclorua và metanol được làm bay hơi, và 55g nước được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ 75°C như là nhiệt độ bên trong, và 1,2-dicloetan được làm bay hơi bằng cách đồng sôi với nước. Sau khi 1,2-dicloetan được làm bay hơi, hỗn hợp này được làm nguội dần đến dưới 5°C, và các tinh thể đã kết tủa được lọc, và được rửa bằng 12,4g dung dịch nước NH₄HSO₄ 10% mà được điều chế riêng biệt, sau đó rửa với 6,2g metanol. Hỗn hợp này được làm khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm trong 2

giờ để thu 34,6g 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (độ tinh khiết 97,8%, hiệu suất 83,8%). Về ngoài của các tinh thể là các tinh thể màu trắng, và độ pH của dung dịch nước 1% là 3,30.

Nhờ đo sản phẩm bằng sự phân tích sắc kí ion, hàm lượng của NH_4HSO_4 là 0,61%, và hàm lượng của NH_4Cl là 0%.

Thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C được thực hiện để xác nhận tính ổn định, và tiến trình được quan sát. Kết quả của thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C là như sau.

Các kết quả đo độ pH sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

3,46 ở 3 tuần, 3,46 ở 6 tuần, 3,63 ở 9 tuần, và 4,31 ở 12 tuần.

Các kết quả đo hàm lượng sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

97,1% ở 3 tuần, 98,0% ở 6 tuần, 98,1% ở 9 tuần, và 97,9% ở 12 tuần.

Các kết quả về vẻ ngoài của tinh thể sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

Ở 3 tuần, không có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Ở 6 tuần, không có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Ở 9 tuần, không có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Ở 12 tuần, không có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Cho đến 12 tuần, độ pH là thấp hơn 4,5, và không quan sát thấy có sự giảm về hàm lượng và sự thay đổi về vẻ ngoài của sản phẩm.

Ví dụ 2

Dung dịch gồm 2-(N,N-dimethylamino)-1,3-dithioxyanat-propan hydroclorua (II) (29,6 g) (0,147mol) trong 137,6g dung dịch 1,2-dicloetan (21,5% như là nồng độ của hợp chất (II)) được bổ sung 53,3g metanol, và 47g khí hydroclorua (1,358mol) được thổi vào dưới điều kiện làm lạnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 7 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được làm ấm dần đến 65°C như là nhiệt độ bên trong, và khí hydroclorua và metanol được làm bay hơi, và 55g nước được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm ấm

đến 75°C như là nhiệt độ bên trong, và 1,2-diclorometan được làm bay hơi bằng cách đồng sôi với nước. Sau khi 1,2-diclorometan được làm bay hơi, hỗn hợp này được làm nguội dần đến dưới 5°C, và các tinh thể đã kết tủa được lọc, và được rửa bằng 12,4g dung dịch nước của hỗn hợp gồm NH_4HSO_4 10,7% và NH_4Cl 5,0% mà được điều chế riêng biệt, sau đó rửa với 8,0g metanol. Ở đây, dung dịch nước của hỗn hợp gồm NH_4HSO_4 10,7% và NH_4Cl 5,0% được điều chế bằng cách hòa tan 5g $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ trong 30,7g nước, sau đó bổ sung 3,8g axit clohydric 35% vào, và dung dịch nước của 12,4g hỗn hợp được sử dụng để rửa. Hỗn hợp này được làm khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm trong 2 giờ để thu 35,9g 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (độ tinh khiết 97,5%, hiệu suất 86,4%). Về ngoài của các tinh thể là các tinh thể màu trắng, và độ pH của dung dịch nước 1% là 3,01.

Nhờ đo sản phẩm bằng sự phân tích sắc kí ion, hàm lượng của NH_4HSO_4 là 1,12%, và hàm lượng của NH_4Cl là 0,28%.

Thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C được thực hiện để xác nhận tính ổn định, và tiến trình được quan sát. Kết quả của thử nghiệm tăng tốc là như sau.

Các kết quả đo độ pH sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

3,41 ở 3 tuần, 3,28 ở 6 tuần, 3,34 ở 9 tuần, và 4,07 ở 12 tuần.

Các kết quả đo hàm lượng sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

97,1% ở 3 tuần, 98,0% ở 6 tuần, 98,1% ở 9 tuần, và 97,5% ở 12 tuần.

Các kết quả về vẻ ngoài của tinh thể sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

Ở 3 tuần, không có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Ở 6 tuần, không có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Ở 9 tuần, không có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Ở 12 tuần, không có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Cho đến 12 tuần, độ pH là dưới 4,1, và không quan sát thấy có sự giảm về hàm lượng và sự thay đổi về vẻ ngoài của sản phẩm.

Ví dụ 3

Dung dịch gồm 2-(N,N-dimethylamino)-1,3-dithioxyanat-propan hydroclorua (II) (29,6 g) (0,147mol) trong 137,6g dung dịch 1,2-dicloetan (21,5% như là nồng độ của hợp chất (II)) được bổ sung 53,3g metanol, và 47g khí hydroclorua (1,358mol) được thổi vào dưới điều kiện làm lạnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 7 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được làm ấm dần đến nhiệt độ 65°C như là nhiệt độ bên trong, và khí hydroclorua và metanol được làm bay hơi, và 46g nước được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm ấm đến 75°C như là nhiệt độ bên trong, và 1,2-diclotetan được làm bay hơi bằng cách đồng sôi với nước. Sau khi 1,2-diclotetan được làm bay hơi, hỗn hợp này được làm nguội dần đến dưới 5°C, và các tinh thể đã kết tủa được lọc, và được rửa bằng dung dịch nước của 8,9g hỗn hợp gồm NH_4HSO_4 5,2% và NH_4Cl 2,4% mà được điều chế riêng biệt, sau đó rửa với 12,4g metanol. Ở đây, dung dịch nước của hỗn hợp gồm NH_4HSO_4 5,2% và NH_4Cl 2,4% được điều chế bằng cách hòa tan 4,5g $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ trong 73,1g nước, sau đó bổ sung 3,8g axit clohydric 35%, và dung dịch nước của 8,9g hỗn hợp được sử dụng để rửa. Hỗn hợp này được làm khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm trong 2 giờ để thu 35,2g 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (độ tinh khiết 98,9%, hiệu suất 87,2%). Về ngoài của các tinh thể là các tinh thể màu trắng, và độ pH của dung dịch nước 1% là 3,88.

Nhờ đo sản phẩm bằng cách phân tích sắc ký ion, hàm lượng của NH_4HSO_4 là 0,11%, và hàm lượng của NH_4Cl là 0,07%.

Thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C được thực hiện để xác nhận tính ổn định, và tiến trình được quan sát. Kết quả của thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C là như sau.

Các kết quả đo độ pH sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

4,23 ở 3 tuần, 4,10 ở 6 tuần, 4,13 ở 9 tuần, và 4,21 ở 12 tuần.

Các kết quả đo hàm lượng sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

97,9% ở 3 tuần, 98,5% ở 6 tuần, 99,0% ở 9 tuần, và 99,0% ở 12 tuần

Các kết quả về vẻ ngoài của tinh thể sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

Ở 3 tuần, không có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Ở 6 tuần, không có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Ở 9 tuần, không có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Ở 12 tuần, không có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Cho đến 12 tuần, độ pH là dưới 4,3, và không quan sát thấy có sự giảm về hàm lượng và sự thay đổi về vẻ ngoài của sản phẩm.

Ví dụ 4

Huyền phù đặc gồm 542,26g 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I), mà được điều chế bằng quy trình xử lý và phản ứng tương tự Ví dụ 1 và trước quá trình lọc bất kỳ, thì được làm nguội đến nhiệt độ gần 5°C, và sau đó, hỗn hợp này được li tâm trên bàn máy li tâm nhỏ (tabletop small centrifuge). Các tinh thể ướt thu được được rửa bằng dung dịch nước của 37,28g hỗn hợp gồm NH_4HSO_4 10,7% và NH_4Cl 5,0% mà được điều chế từ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ và axit clohydric 36%, sau đó rửa với 84,00g metanol.

226,74g tinh thể ướt thu được được làm khô ở nhiệt độ 75°C dưới áp suất giảm trong 2 giờ để thu 168,11g sản phẩm đã khô (độ tinh khiết 97,5%). Vẻ ngoài của các tinh thể là các tinh thể màu trắng, và độ pH của dung dịch nước 1% là 3,51. Nhờ đo sản phẩm bằng cách phân tích sắc ký ion, hàm lượng của NH_4HSO_4 là 0,35%, và hàm lượng của NH_4Cl là 0,19%.

Thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C được thực hiện để xác nhận tính ổn định, và tiến trình được quan sát. Kết quả của thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C là như sau.

Các kết quả đo độ pH sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

3,59 ở 3 tuần, và 3,81 ở 6 tuần.

Các kết quả đo hàm lượng sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

97,5% ở 3 tuần, và 97,7% ở 6 tuần.

Các kết quả về vẻ ngoài của tinh thể sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

Ở 3 tuần, không có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Ở 6 tuần, không có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Cho đến 6 tuần, độ pH là dưới 4,0, và không quan sát thấy sự giảm về hàm lượng và sự thay đổi về vẻ ngoài của sản phẩm.

Ví dụ 5

Huyền phù đặc của 532,68g 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I), mà được điều chế bằng quy trình xử lý và phản ứng tương tự với Ví dụ 1 và trước quá trình lọc bất kỳ, thì được làm nguội đến gần 5°C, và sau đó, hỗn hợp này được li tâm trên bàn máy li tâm nhỏ. Các tinh thể ướt thu được được rửa bằng dung dịch nước của 51,31g hỗn hợp gồm NH_4HSO_4 10,7% và NH_4Cl 5,0% mà được điều chế từ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ và axit clohydric 36%, sau đó rửa bằng 69,32g NH_4Cl 20,0%.

289,67g tinh thể ướt thu được được làm khô ở nhiệt độ 75°C dưới áp suất giảm trong 2 giờ để thu 183,13g sản phẩm đã khô (độ tinh khiết 92,0%). Vẻ ngoài của các tinh thể là các tinh thể màu trắng, và độ pH của dung dịch nước 1% là 3,11.

Thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C được thực hiện để xác nhận tính ổn định, và tiến trình được quan sát. Kết quả của thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C là như sau.

Các kết quả đo độ pH sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

3,28 ở 3 tuần, và 3,84 ở 6 tuần.

Các kết quả đo hàm lượng sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

93,1% ở 3 tuần, và 93,5% ở 6 tuần.

Các kết quả về vẻ ngoài của tinh thể sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

Ở 3 tuần, không có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Ở 6 tuần, không có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Cho đến 6 tuần, độ pH là dưới 4,0, và không quan sát thấy sự giảm về hàm lượng và sự thay đổi về vẻ ngoài của sản phẩm.

Ví dụ 6

40g 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) có sự giảm chất lượng (0,146mol) (hàm lượng: 95,8%, độ pH = 5,20) được tạo huyền phù đặc trong axit clohydric loãng 11,5% (mà được điều chế bằng cách bổ sung 13,1g axit clohydric đậm đặc vào 28,0g nước), và hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ dưới 5°C, và được khuấy trong 1 giờ, và các tinh thể đã kết tủa được lọc, được rửa bằng 7,5g metanol, sau đó rửa dung dịch nước của 9,4g hỗn hợp gồm NH_4HSO_4 7,1% và NH_4Cl 3,3%. Ở đây, dung dịch nước của hỗn hợp gồm NH_4HSO_4 7,1% và NH_4Cl 2,4% được điều chế bằng cách hòa tan 0,79g $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ với 78,0g nước, sau đó bổ sung 0,61g axit clohydric 35% vào. Hỗn hợp này được làm khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm trong 2 giờ để thu 37,8g 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (độ tinh khiết 99,2%, hiệu suất thu hồi 94,4%). Về ngoài của các tinh thể là tinh thể màu trắng, và độ pH của dung dịch nước 1% là 3,38.

Nhờ đo sản phẩm bằng cách phân tích sắc ký ion, hàm lượng của NH_4HSO_4 là 0,92%, và hàm lượng của NH_4Cl là 0,47%.

Các kết quả đo độ pH sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

3,50 ở 2 tuần, 3,56 ở 3 tuần, và 3,67 ở 5 tuần.

Các kết quả đo hàm lượng sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

98,9% ở 2 tuần, 98,7% ở 3 tuần, và 98,5% ở 5 tuần.

Các kết quả về vẻ ngoài của tinh thể sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

Ở 2 tuần, không có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Ở 3 tuần, không có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Cho đến 5 tuần, độ pH là dưới 4,0, và không quan sát thấy sự giảm về hàm lượng và sự thay đổi về vẻ ngoài của sản phẩm.

Ví dụ 7

45,0g tinh thể ướt của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (hàm lượng: 84,1%, 0,138mol), mà được điều chế bằng quy

trình xử lý và phản ứng tương tự với Ví dụ 1, sau đó lọc, tuy nhiên, không được rửa, được tạo huyền phù đặc trong axit clohydric loãng 11,5% (mà được điều chế bằng cách bổ sung 13,1g axit clohydric đậm đặc vào 28,0g nước), và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ dưới 5°C và được khuấy trong 1 giờ, và sau đó, các tinh thể đã kết tủa được lọc, và được rửa bằng 13,62g dung dịch nước 5,0% của axit oxalic (mà được bào chế bằng cách hòa tan 0,68g axit oxalic trong 12,94g nước). Các tinh thể thu được được làm khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm trong 2 giờ để thu 33,97g 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (độ tinh khiết 97,6%, hiệu suất thu hồi 87,6%). Nhờ đo sản phẩm bằng cách phân tích sắc ký ion, nhận thấy rằng có chứa axit oxalic 0,24%. Về ngoài của các tinh thể là các tinh thể màu trắng, và độ pH của dung dịch nước 1% là 3,18.

Các kết quả đo độ pH sau thử nghiệm tăng tốc ở 55 °C:

3,25 ở 2 tuần, 3,38 ở 2 tuần, 3,53 ở 6 tuần, và 4,02 ở 8 tuần.

Các kết quả đo hàm lượng sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 55°C:

97,3% ở 8 tuần.

Các kết quả về vẻ ngoài của tinh thể sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 55°C:

Cho đến 8 tuần, độ pH là dưới 4,0, và các tinh thể thu được không có mùi amoniac và ở trạng thái dạng bột và không dính. Tỷ lệ hàm lượng gốc là 99,7%, và không quan sát thấy sự gia tăng tạp chất và sự thay đổi về vẻ ngoài.

Ví dụ 8

45,0g tinh thể ướt của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (hàm lượng: 84,1%, 0,138mol), mà được điều chế bằng quy trình xử lý và phản ứng tương tự với Ví dụ 1, sau đó lọc, tuy nhiên, không được rửa, được tạo huyền phù đặc trong axit clohydric loãng 11,5% (mà được điều chế bằng cách bổ sung 13,1g axit clohydric đậm đặc vào 28,0g nước), và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ dưới 5°C và được khuấy trong 1 giờ, và sau đó, các tinh thể đã kết tủa được lọc, và được rửa bằng 13,62g dung dịch nước 5,0% của axit xitric (mà được bào chế bằng cách hòa tan 0,68g axit xitric trong 12,94g

nước). Các tinh thể thu được được làm khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm trong 2 giờ để thu 35,24g 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (độ tinh khiết 98,2%, hiệu suất thu hồi 91,4%). Nhờ đo sản phẩm bằng cách phân tích sắc kí ion, thấy rằng có chứa axit xitric 0,32%. Về ngoài của các tinh thể là các tinh thể màu trắng, và độ pH của dung dịch nước 1% là 3,50.

Các kết quả đo độ pH sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 55°C:

3,51 ở 2 tuần, 3,61 ở 2 tuần, 3,66 ở 6 tuần, và 3,80 ở 8 tuần.

Các kết quả đo hàm lượng sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 55°C:

98,1% ở 8 tuần.

Các kết quả về vẻ ngoài của tinh thể sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 55°C:

Cho đến 8 tuần, độ pH là dưới 4,0, và các tinh thể không có mùi amoniac và ở trạng thái dạng bột và không dính. Không quan sát thấy sự gia tăng tạp chất và sự thay đổi về vẻ ngoài.

Ví dụ 9

30g 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) với sự giảm chất lượng (0,102mol) (hàm lượng: 93,1%, độ pH = 5,00) được tạo huyền phù đặc trong axit clohydric loãng 2,0% (mà được điều chế bằng cách bổ sung 1,9g axit clohydric đậm đặc vào 33,0g nước), và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ 70°C để hòa tan hoàn toàn). Ở cùng một nhiệt độ, 9,0g axit clohydric 36% được bổ sung vào, và hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ 55°C, và sau đó 12,0g metanol được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm nguội dần đến nhiệt độ dưới 10°C, và được khuấy trong 1 giờ, và sau đó, các tinh thể đã kết tủa được lọc, và các tinh thể này được rửa bằng 7,5g metanol, sau đó rửa dung dịch hỗn hợp gồm nước NH₄HSO₄ 3,0% / metanol. Ở đây, dung dịch hỗn hợp gồm nước NH₄HSO₄ 3,0% / metanol được điều chế bằng cách hòa tan 0,30g NH₄HSO₄ trong 5,1g nước, sau đó bổ sung 4,50g metanol. Các tinh thể được làm khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm trong 2 giờ để thu 25,3g 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (độ tinh khiết

98,6%, hiệu suất thu hồi 90,7%). Nhờ đo sản phẩm bằng cách phân tích sắc kí ion, hàm lượng của NH_4HSO_4 là 0,54%, và hàm lượng của NH_4Cl là 0%. Về ngoài của các tinh thể là các tinh thể màu trắng, và độ pH của dung dịch nước 1% là 3,33.

Các kết quả đo độ pH sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

3,38 ở 2 tuần, 3,37 ở 3 tuần, 3,28 ở 5 tuần, 3,46 ở 7 tuần, và 3,60 ở 10 tuần.

Các kết quả về vẻ ngoài của tinh thể sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

Cho đến 10 tuần, độ pH là dưới 3,6, và các tinh thể thu được không có mùi amoniac và ở trạng thái dạng bột và không dính. So với ví dụ so sánh 6, không quan sát thấy sự gia tăng về độ pH, và tính ổn định được cải thiện. Tỷ lệ hàm lượng gốc của các tinh thể ở 10 tuần là 99,5%.

Ví dụ 10

Dung dịch huyền phù đặc mà được điều chế bằng quy trình xử lý và phản ứng tương tự với Ví dụ 1 được li tâm trên máy li tâm, sau đó lọc, và khoảng 35 phần trọng lượng của tinh thể ướt của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) được rửa phun với khoảng 7 phần trọng lượng của metanol trên máy li tâm, sau đó rửa phun với khoảng 8,5 phần trọng lượng của dung dịch hỗn hợp 4% trọng lượng/trọng lượng gồm NH_4HSO_4 -nước-metanol (0,35 phần trọng lượng NH_4HSO_4 , 2,8 phần trọng lượng nước, 5,3 phần trọng lượng metanol). Các quá trình này được thực hiện với giỏ mười hai lần, và các tinh thể ướt thu được được làm khô bằng máy sấy nhanh để thu 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (độ tinh khiết 98,1%). Nhờ đo sản phẩm bằng cách phân tích sắc kí ion, hàm lượng của NH_4HSO_4 là 0,31%, và hàm lượng của NH_4Cl là 0%. Về ngoài của các tinh thể là các tinh thể màu trắng, và độ pH của dung dịch nước 1% là 3,50.

Thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C được thực hiện để xác nhận tính ổn định, và tiến trình được quan sát.

Các kết quả đo độ pH sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

3,51 ở 1 tuần, 3,48 ở 2 tuần, 3,50 ở 4 tuần, 3,57 ở 7 tuần, và 3,54 ở 8 tuần.

Các kết quả đo hàm lượng sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

98,0% ở 8 tuần (tỷ lệ hàm lượng gốc 99,8%).

Các kết quả về vẻ ngoài của tinh thể sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

Cho đến 8 tuần, các tinh thể thu được không có mùi amoniac và ở trạng thái dạng bột và không dính, và không quan sát thấy sự thay đổi về ngoài.

Các tinh thể thu được thể hiện tính ổn định được cải thiện hơn nhiều so với thử nghiệm so sánh 7 mà chỉ được rửa bằng metanol.

Ví dụ 11

45,0g tinh thể ướt của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (hàm lượng: 84,1%, 0,138mol), mà được điều chế bằng quy trình xử lý và phản ứng tương tự với Ví dụ 1, sau đó lọc, tuy nhiên, không được rửa, được tạo huyền phù đặc trong axit clohydric loãng 11,5% (mà được điều chế bằng cách bổ sung 13,1g axit clohydric đậm đặc vào 28,0g nước), và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ dưới 5°C và được khuấy trong 1 giờ, và tiếp theo, các tinh thể đã kết tủa được lọc, và được rửa phun với 15,42g dung dịch nước NaHSO₄ 10,0% (mà được điều chế bằng cách pha loãng 1,28g axit sulfuric 98% với 12,2g nước, sau đó trung hòa bằng 1,90g NaOH 27% đến độ pH = 0,52), sau đó rửa phun với 7,7g NaH₂PO₄ 10% (độ pH = 4,13). Các tinh thể thu được được làm khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm trong 2 giờ để thu 38,07g 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (độ tinh khiết 98,3%, hiệu suất thu hồi 98,9%). Nhờ đo sản phẩm bằng cách phân tích sắc ký ion, hàm lượng của NH₄HSO₄ là 0,41%, và hàm lượng của NH₄Cl là 0%. Về ngoài của các tinh thể là các tinh thể màu trắng, và độ pH của dung dịch nước 1% là 3,20.

Các kết quả đo độ pH sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 55°C:

3,28 ở 2 tuần, 3,29 ở 2 tuần, 3,44 ở 6 tuần, và 4,06 ở 8 tuần.

Các kết quả đo hàm lượng sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 55°C:

97,8% ở 8 tuần.

Các kết quả về vẻ ngoài của tinh thể sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 55°C:

Cho đến 8 tuần, độ pH là dưới 4,0, và các tinh thể không có mùi amoniac và ở trạng thái dạng bột và không dính. Tỷ lệ hàm lượng gốc là 99,5%. Không quan sát thấy sự gia tăng tạp chất và sự thay đổi về vẻ ngoài.

Thử nghiệm so sánh 1

Dung dịch gồm 29,6g 2-(N,N-dimethylamino)-1,3-dithioxyanat-propan hydroclorua (II) (0,147mol) trong 133,4g 1,2-dicloetan (22,2% như là nồng độ của hợp chất II) được bổ sung 53,4g metanol, và 49,5g khí hydroclorua (1,358mol) được thổi vào dưới điều kiện làm lạnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 8 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được làm ấm dần đến 65°C như là nhiệt độ bên trong, và khí hydroclorua và metanol được làm bay hơi, và 55g nước được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm ấm đến 75°C như là nhiệt độ bên trong, và 1,2-diclometan được làm bay hơi bằng cách đồng sôi với nước. Sau khi 1,2-diclometan được làm bay hơi, hỗn hợp này được làm nguội dần đến nhiệt độ dưới 5°C, và các tinh thể đã kết tủa được lọc, và được rửa bằng 12,5g metanol. Hỗn hợp này được làm khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm trong 2 giờ để thu 33,6g 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (độ tinh khiết 98,7%, hiệu suất 83,2%). Nhờ đo sản phẩm bằng cách phân tích sắc ký ion, không phát hiện thấy NH_4HSO_4 và NH_4Cl . Vẻ ngoài của các tinh thể là các tinh thể màu trắng, và các tinh thể hơi có mùi đặc trưng của sản phẩm, và độ pH của dung dịch nước 1% là 4,03. Thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C được thực hiện để xác nhận tính ổn định, và tiến trình được quan sát.

Kết quả của thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C là như sau.

Các kết quả đo độ pH sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

4,51 ở 3 tuần, 4,71 ở 6 tuần, 5,48 ở 9 tuần, và 5,86 ở 12 tuần.

Các kết quả đo hàm lượng sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

98,0% ở 3 tuần, 98,5% ở 6 tuần, 98,4% ở 9 tuần, và 94,5% ở 12 tuần.

Các kết quả về vẻ ngoài của tinh thể sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

Ở 3 tuần, hơi có mùi amoniac.

Ở 6 tuần, hơi có mùi amoniac.

Ở 9 tuần, hơi có mùi amoniac.

Ở 12 tuần, hơi có mùi amoniac.

Ở hoặc sau 3 tuần, độ pH bị tăng dần, và các tinh thể thu được có mùi amoniac ở mức nhất định.

Ở hoặc sau 3 tuần, độ pH thể hiện giá trị bất thường trên 4,5.

Thử nghiệm so sánh 2

80g 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) với sự giảm chất lượng (0,292mol) (hàm lượng: 95,8%, độ pH = 5,20) được tạo huyền phù đặc trong axit clohydric loãng 11,5% (mà được điều chế bằng cách bổ sung 26,3g axit clohydric đậm đặc vào 56,0g nước), và hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ dưới 5°C, và được khuấy trong 1 giờ, và các tinh thể đã kết tủa được lọc, và được rửa bằng 26,9g metanol. Các tinh thể được làm khô ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ để thu 74,3g 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (độ tinh khiết 99,2%, hiệu suất thu hồi 93,6%). Nhờ đo sản phẩm bằng cách phân tích sắc ký ion, không phát hiện thấy NH_4HSO_4 và NH_4Cl . Vẻ ngoài của các tinh thể là các tinh thể màu trắng, và độ pH của dung dịch nước 1% là 4,36.

Thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C được thực hiện để xác nhận tính ổn định, và tiến trình được quan sát. Kết quả của thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C là như sau.

Các kết quả đo độ pH sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

5,28 ở 3 tuần, và 5,62 ở 6 tuần.

Các kết quả đo hàm lượng sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

99,0% ở 3 tuần và 98,4% ở 6 tuần.

Các kết quả về vẻ ngoài của tinh thể sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

Ở 3 tuần, có một ít mùi amoniac. Trạng thái không dính.

Ở 6 tuần, có một ít mùi amoniac. Trạng thái hơi dính một chút, tuy nhiên, dễ gỡ ra.

Ở hoặc sau chỉ 3 tuần, độ pH có giá trị bất thường trên 5,2.

Thử nghiệm so sánh 3

224,96g tinh thể ướt của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I), mà được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp của thử nghiệm so sánh 1 chỉ khác là rửa bằng metanol, tuy nhiên, không được rửa, được làm khô ở nhiệt độ 75°C dưới áp suất giảm trong 2 giờ để thu 197,99g sản phẩm được làm khô (độ tinh khiết 98,0%). Nhờ đo sản phẩm bằng cách phân tích sắc kí ion, không quan sát thấy có NH_4HSO_4 và NH_4Cl . Vẻ ngoài của các tinh thể là các tinh thể màu trắng, và độ pH của dung dịch nước 1% là 3,95.

Các kết quả đo độ pH sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

4,20 ở 2 tuần, 4,45 ở 3 tuần, 4,65 ở 6 tuần, và 5,02 ở 9 tuần.

Các kết quả đo hàm lượng sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

98,0% ở 2 tuần, 98,1% ở 3 tuần, 97,4% ở 6 tuần, và 96,3% ở 9 tuần.

Các kết quả về vẻ ngoài của tinh thể sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

Ở 2 tuần, hơi có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Ở 3 tuần, hơi có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Ở 6 tuần, có một ít mùi amoniac, và ở trạng thái hơi dính.

Ở 9 tuần, có một ít mùi amoniac, và ở trạng thái dính.

Ở hoặc chỉ sau 2 tuần, độ pH bắt đầu gia tăng, và ở 3 tuần, phát hiện thấy mùi amoniac, và cũng quan sát thấy sự giảm về hàm lượng.

Thử nghiệm so sánh 4

233,00g tinh thể ướt của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-

dimethylamino)propan hydroclorua (I), mà được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp của thử nghiệm so sánh chỉ khác là rửa bằng metanol, tuy nhiên, không được rửa, và các phần lọc của nó được trộn, và dung dịch được tái tạo huyền phù đặc được làm nguội đến nhiệt độ gần 5°C và sau đó, hỗn hợp này được li tâm trên bàn máy li tâm nhỏ. Các tinh thể ướt thu được được rửa bằng 64,0g metanol cùng với sự li tâm. 217,20g tinh thể ướt thu được được làm khô ở nhiệt độ 75°C dưới áp suất giảm trong 2 giờ để thu 190,00g sản phẩm đã khô (độ tinh khiết 98,0%). Nhờ đo sản phẩm bằng cách phân tích sắc ký ion, không quan sát thấy NH_4HSO_4 và NH_4Cl . Về ngoài của các tinh thể là các tinh thể màu trắng, và độ pH của dung dịch nước 1% là 4,27.

Các kết quả đo độ pH sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

4,46 ở 3 tuần, 5,08 ở 6 tuần, và 5,12 ở 9 tuần.

Các kết quả đo hàm lượng sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

98,1% ở 3 tuần, 96,2% ở 6 tuần, và 96,0% ở 9 tuần.

Các kết quả về vẻ ngoài của tinh thể sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C

Ở 3 tuần, hơi có mùi amoniac, và ở trạng thái dạng bột và không dính.

Ở 6 tuần, có một ít mùi amoniac, và ở trạng thái hơi dính.

Ở 9 tuần, có một ít mùi amoniac, và ở trạng thái dính.

Ở hoặc chỉ sau 3 tuần, độ pH gia tăng và mùi amoniac phát triển, và ở 6 tuần, độ pH thể hiện giá trị bất thường trên 5,0.

Thử nghiệm so sánh 5

45,0g tinh thể ướt của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (hàm lượng: 84,1%, 0,138mol), mà được điều chế bằng quy trình xử lý và phản ứng tương tự với Ví dụ 1, sau đó lọc, tuy nhiên, không được rửa, được tạo huyền phù đặc trong axit clohydric loãng 11,5% (mà được điều chế bằng cách bổ sung 13,1g axit clohydric đậm đặc vào 28,0g nước), và làm nguội đến nhiệt độ dưới 5°C, và khuấy trong 1 giờ, và các tinh thể đã kết tủa sau đó được lọc, và được rửa bằng 12,87g metanol. Các tinh thể thu được được làm

khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm trong 2 giờ để thu 34,53g 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (độ tinh khiết 99,2%, hiệu suất thu hồi 91,3%). Nhờ đo sản phẩm bằng cách phân tích sắc kí ion, không quan sát thấy NH_4HSO_4 và NH_4Cl . Về ngoài của các tinh thể là các tinh thể màu trắng, và độ pH của dung dịch nước 1% là 4,14.

Các kết quả đo độ pH sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 55°C:

4,24 ở 2 tuần, 4,37 sau 4 tuần, 4,51 ở 6 tuần, và 4,93 ở 8 tuần.

Các kết quả đo hàm lượng sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 55°C:

Giá trị pH 6 tăng dần ở hoặc sau 2 tuần, và ở hoặc sau 6 tuần, quan sát thấy vật thể lạ đốm, và phát hiện thấy một chút mùi. Ở 8 tuần, mùi này trở nên nặng, và sự phân hủy diễn ra.

Thử nghiệm so sánh 6

30g 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) với sự giảm chất lượng (0,102mol) (độ tinh khiết 93,1%, độ pH = 5,00) được tạo huyền phù đặc trong axit clohydric loãng 1,0% (mà được điều chế bằng cách bổ sung 0,9g axit clohydric đậm đặc vào trong 30,0g nước), và được làm ấm ở nhiệt độ 70°C để hòa tan hoàn toàn. Ở cùng một nhiệt độ, 10,5g axit clohydric 35% được bổ sung vào, và hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ 55°C, và 12,0g metanol được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm nguội dần đến nhiệt độ dưới 10°C, và được khuấy trong 1 giờ, và các tinh thể đã kết tủa được lọc, và được rửa bằng 7,5g metanol. Các tinh thể thu được được làm khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm trong 2 giờ để thu 26,9g 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (độ tinh khiết 98,6%, hiệu suất thu hồi 90,8%). Nhờ đo sản phẩm bằng cách phân tích sắc kí ion, không quan sát thấy NH_4HSO_4 và NH_4Cl . Về ngoài của các tinh thể là các tinh thể màu trắng, và độ pH của dung dịch nước 1% là 4,10.

Các kết quả đo độ pH sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

4,18 ở 2 tuần, 4,30 ở 3 tuần, 4,35 ở 5 tuần, 4,40 ở 7 tuần, và 4,58 ở 10 tuần.

Các kết quả về vẻ ngoài của tinh thể sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

Sự gia tăng độ pH được quan sát ở hoặc sau 3 tuần, và sự phát triển mùi được quan sát ở hoặc sau 5 tuần. Ở 10 tuần, mùi trở nên mạnh, và tỷ lệ hàm lượng gốc là 97,5%. 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) với sự giảm chất lượng được tinh chế bằng cách tái kết tinh, và các sản phẩm thu được có tính ổn định được cải thiện hơn so với sản phẩm thông thường (Padan (nhãn hiệu đã đăng kí)), nhưng có tính ổn định kém hơn so với các sản phẩm được tạo ra bằng cách rửa bằng dung dịch được hydrat hóa của NH_4HSO_4 trong metanol giống như của ví dụ 9.

Thử nghiệm so sánh 7

Khoảng 35 phần trọng lượng của tinh thể ướt của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I), mà được điều chế bằng quy trình xử lý và phản ứng tương tự với Ví dụ 1, sau đó lọc trên máy li tâm, được rửa với khoảng 7 phần trọng lượng của metanol trên máy li tâm. Các quá trình này được thực hiện với giỏ mười hai lần, và các tinh thể ướt thu được được làm khô bằng không khí để thu 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) (độ tinh khiết 98,3%). Nhờ đo sản phẩm bằng cách phân tích sắc kí ion, không phát hiện thấy NH_4HSO_4 và NH_4Cl . Vẻ ngoài của các tinh thể là các tinh thể màu trắng, và độ pH của dung dịch nước 1% là 3,94.

Thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C được thực hiện để xác nhận tính ổn định, và tiến trình được quan sát.

Các kết quả đo độ pH sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

4,08 ở 1 tuần, 4,83 ở 2 tuần, 5,50 ở 4 tuần, 5,15 ở 7 tuần, và 5,32 ở 8 tuần.

Các kết quả đo hàm lượng sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

96,0% ở 8 tuần (tỷ lệ hàm lượng gốc 97,7%)

Các kết quả đo hàm lượng sau thử nghiệm tăng tốc ở nhiệt độ 60°C:

Mùi mạnh phát triển ở hoặc sau 2 tuần, và ở 8 tuần, các tinh thể bị hóa rắn hoàn toàn.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Quy trình theo sáng chế có thể tạo ra 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua (I) có hoạt tính trừ sâu tuyệt vời dưới dạng sản phẩm có tính ổn định tốt về độ tinh khiết tốt và hiệu suất cao.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình bào chế 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua bền bao gồm bước (A):

bước (A): bước rửa 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua bằng dung dịch nước của muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc dung dịch nước của axit hữu cơ có tính axit mạnh,

trong đó muối của axit vô cơ có tính axit mạnh là các sulfat, và axit hữu cơ có tính axit mạnh là axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit glutaric, axit glycolic, axit lactic, axit glyxeric, axit tartalic, hoặc axit xitric.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó bước (A) là bước trong đó 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua được rửa bằng dung dịch nước của muối của axit vô cơ có tính axit mạnh.

3. Quy trình theo điểm 1, trong đó độ pH của dung dịch nước 1% thu được của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua nằm trong khoảng từ 3,0 đến 4,5.

4. Quy trình theo điểm 1, trong đó:

1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua mà được đưa đến bước (A) là 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua mà thu được bằng cách:

cho 2-(N,N-dimethylamino)-1,3-dithioxyanat-propan hydroclorua phản ứng với khí hydroclorua trong metanol và dung môi hữu cơ tạo thành lớp kép với metanol, hoặc

cho 2-(N,N-dimethylamino)-1,3-dithioxyanat-propan hydroclorua phản ứng với axit clohydric trong nước và dung môi hữu cơ tạo thành lớp kép với nước.

5. Quy trình theo điểm 4, trong đó:

dung môi hữu cơ tạo thành lớp kép với metanol là hỗn hợp của một hoặc hai hoặc nhiều loại dung môi được chọn từ nhóm bao gồm toluen, xylen, 1,2-

dicloetan, clorofom, metylen clorua và clobenzen, và

dung môi hữu cơ tạo thành lớp kép với nước là hỗn hợp của một hoặc hai hoặc nhiều loại dung môi được chọn từ nhóm bao gồm toluen, xylen, 1,2-dicloetan, clorofom, metylen clorua và clobenzen.

6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua mà được đưa đến bước (A) là 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua mà thu được bằng cách cho 2-N,N-dimethylamino-1,3-propandithiol phản ứng với xyanat với sự có mặt của axit clohydric.

7. Quy trình theo điểm 1, trong đó muối của axit vô cơ có tính axit mạnh là natri hydro sulfat, kali hydro sulfat, hoặc amoni hydro sulfat, và axit hữu cơ có tính axit mạnh là axit oxalic hoặc axit xitric.

8. Sản phẩm cộng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua với muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh có các yêu cầu (a) và (b) sau đây:

(a) hàm lượng của muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10% trọng lượng so với trọng lượng của sản phẩm cộng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua với muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh, và

(b) độ pH của dung dịch nước của các sản phẩm cộng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua với muối của axit vô cơ hoặc axit hữu cơ là bằng 3,7 hoặc thấp hơn,

trong đó muối của axit vô cơ có tính axit mạnh là các sulfat, và axit hữu cơ có tính axit mạnh là axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit glutaric, axit glycolic, axit lactic, axit glyxeric, axit tartalic, hoặc axit xitric.

9. Sản phẩm cộng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua với muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh theo điểm 8, trong đó hàm lượng của muối của axit vô cơ có tính axit

mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng so với trọng lượng của sản phẩm cộng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua với muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh.

10. Sản phẩm cộng của 1,3-dicarbamoylthio-2-(N,N-dimethylamino)propan hydroclorua với muối của axit vô cơ hoặc muối hữu cơ theo điểm 8 hoặc 9, trong đó muối của axit vô cơ có tính axit mạnh hoặc axit hữu cơ có tính axit mạnh là amoni hydro sulfat, natri hydro sulfat, kali hydro sulfat, axit oxalic hoặc axit xitric.