

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

147751

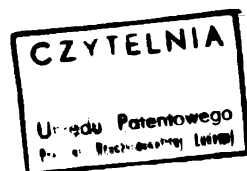
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 86 07 07 (P.260506)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 88 03 03

Opis patentowy opublikowano: 89 10 31



Int. Cl.⁴ C07D 279/06

Twórcy wynalazku: Bożenna Cichy, Jan Wojciechowski

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego, Warszawa ; Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa", Warszawa (Polska)

SPOSÓB WYTWARZANIA 5,6-DIHYDRO-2-/2,6-KSYLIDYNO/-4H-1,3-TIAZINY

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 5,6-dihydro-2-/2,6-ksylidyno/-4H-1,3-tiazyny, znanej pod nazwą ksylazyny. Związek ten w formie chlorowodoru stosowany jest jako lek weterynaryjny o właściwościach uspakajających, przeciwbólowych, miejscowo znieczulających i rozluźniających mięśnie.

Z opisu patentowego RFN nr 1 173 475 znane są następujące sposoby otrzymywania ksylazyny:

- 1/ przez kondensację izotiocyanianu 2,6-dimetylofenylu z 3-aminopropanolem 1 prowadzącą do N-2,6-dimetylofenylo-N¹/3-hydroksypropylo/-tiomocznika i następnie działanie na ten związek kwasem,
- 2/ przez kondensację izotiocyanianu 2,6-dimetylofenylu z trimetylenoiminą prowadzącą do N-2,6-dimetylofenylo-N¹-trimetyleno-tiomocznika i następnie działanie na ten związek kwasem,
- 3/ przez kondensację izotiocyanianów 3-halogenopropylu z 2,6-ksylidyną.

Wymieniona również w tym patencie metoda polegająca na kondensacji 2,6-dimetylofenylotiomocznika z 1,3-dihalogenopropanami nie prowadzi do 5,6-dihydro-2-/2,6-ksylidyno/-4H-1,3-tiazyny, jak to później stwierdzono /P.Sohár, L.Toldy: Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae 75,99 /1973/.

Wadą znanych sposobów wytwarzania ksylazyny jest konieczność stosowania izotiocyanianów, takich jak: izotiocyanian 2,6-dimetylofenylu, izotiocyanian 3-halogenopropylu, które są związkami silnie drażniącymi i toksycznymi. Również metody wytwarzania tych związków wymagają stosowania surowców bardzo silnie toksycznych, takich jak: tiofosgen, dwusiarczek węgla, chlor. Przeprowadzanie tych procesów w skali przemysłowej jest wysoce niebezpieczne i wymaga stosowania kosztownych zabezpieczeń zapobiegających wypadkom przy pracy i skażeniu środowiska.

Stwierdzono, że można uniknąć wymienionych trudności technologicznych, jeśli 2,6-dimetylofenylotiomocznik (otrzymany z 2,6-ksylidyny i rodanku amonu), podda się reakcji z 3-aminopropanolem-1 w podwyższonej temperaturze. W wyniku tego procesu tworzy się N-2,6-dimetylofenylo-N²/3-hydroksypropylo/-tiomocznik, który w znany sposób pod działaniem kwasów mineralnych ulega przekształceniu w ksylazynę.

Sposobem według wynalazku reakcję 2,6-dimetylofenylotiomocznika z 3-aminopropanolem-1 przeprowadza się w temperaturze powyżej 110°C, korzystnie 140-160°C, stosując 3-aminopropanol-1 w ilościach stechiometrycznych lub korzystnie w niewielkim nadmiarze 1,1 - 1,2 mola na 1 mol 2,6-dimetylofenylotiomocznika. Według wynalazku reakcję 2,6-dimetylofenylotiomocznika z 3-aminopropanolem-1 przeprowadza się albo przez bezpośrednie stapianie obu składników albo przez ogrzewanie ich w wysokowrzących rozpuszczalnikach organicznych, takich jak: ksylen, chlorobenzen, 1,1,2,2-tetrachloroetan, dimetyloformamid, dimetylosulfotlenek, 2-etyloheksanol-1. Otrzymany w wyniku ogrzewania N-2,6-dimetylofenylo-N²/3-hydroksypropylo/-tiomocznik poddaje się w znany sposób działaniu kwasów mineralnych i produkt wyodrębnia przez zobojętnienie.

Zaletą sposobu według wynalazku jest otrzymywanie ksylazyny o wysokim stopniu czystości i z wysoką wydajnością, rzędu 80-85%, przy zastosowaniu łatwo dostępnych i tanich surowców, w sposób prosty i wysoce ekonomiczny.

Niżej podane przykłady ilustrują wynalazek.

P r z y k ł a d I. Do 90 g/0,5 mola/2,6-dimetylofenylotiomocznika dodano 41 g/0,55 mola/3-aminopropanolu-1 i 270 ml ksylenu. Mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu 1 h, a po schłodzeniu do 20°C oddziela się górną warstwę ksylenu. Dolną warstwę starowiącą N-2,6-dimetylofenylo-N²/3-hydroksypropylo/-tiomocznik przemywa się 30 ml wody, aby odmyć nieprzereagowany 3-aminopropanol-1. Do przemytego oleju dodaje się 250 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa we wrzeniu 45 min. Otrzymany roztwór rozcieńcza się 500 ml wody i dodaje roztwór 40%-owego wodorotlenku sodowego do pH 8. Wytrącony osad odsącza się, przemywa dwukrotnie 200 ml wody i suszy. Otrzymuje się 90,7 g 5,6-dihydro-2-/2,6-ksylidyno/-4H-1,3-tiazyny o t.t. 136-139°C. Wydajność 82,5 %.

P r z y k ł a d II. W kolbie kulistej umieszczonej w łaźni olejowej ogrzanej do 160°C stapia się mieszaninę 90 g 2,6-dimetylofenylotiomocznika i 41 g 3-aminopropanolu-1. Mieszaninę utrzymuje się 1,5 h w temperaturze 130-150°C. Po tym czasie mieszaninę schładza się do 80°C i dodaje 200 ml stężonego kwasu solnego. Ogrzewa się 1 h pod chłodnicą zwrotną i z otrzymanym roztworem postępuje się dalej jak w przykładzie I. Otrzymuje się 88,1 g 5,6-dihydro-2-/2,6-ksylidyno/-4H-1,3-tiazyny. Wydajność 80 %.

P r z y k ł a d III. Mieszaninę 90 g 2,6-dimetylofenylotiomocznika, 45 g 3-aminopropanolu-1 i 250 ml dimetyloformamidu utrzymuje się 1 h we wrzeniu. Następnie oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik i nadmiar nieprzereagowanego 3-aminopropanolu-1. Do pozostałości dodaje się 250 ml stężonego kwasu solnego i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną 1 h. Dalej postępuje się jak w przykładzie I. Otrzymuje się 95 g 5,6-dihydro-2-/2,6-ksylidyno/-4H-1,3-tiazyny o t.t. 135-137°C. Wydajność 86 %.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania 5,6-dihydro-2-/2,6-ksylidyno/-4H-1,3-tiazyny, z n a m i e n n y t y m, że reakcję 2,6-dimetylofenylotiomocznika ze stechiometryczną ilością lub nadmiarem 3-aminopropanolu-1 przeprowadza się w temperaturze powyżej 110°C, korzystnie 140-160°C, albo przez **stapianie** reagentów, albo przez ogrzewanie w środowisku wysokowrzących rozpuszczalników organicznych, po czym otrzymany N-2,6-dimetylofenylo-N²/3-hydroksypropylo/-tiomocznik poddaje się w znany sposób działaniu kwasów mineralnych i produkt wyodrębnia przez zobojętnienie.

2. Sposób według zastrz.1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się 3-aminopropanol-1 w ilości 1,1 - 1,2 mola na 1 mol 2,6-dimetylofenylotiomocznika.

3. Sposób według zastrz.1, z n a m i e n n y t y m, że jako **wysokowrzące** rozpuszczalniki organiczne stosuje się ksylen, chlorobenzen, 1,1,2,2-tetrachloroetan, dimetyloformamid, dimetylosulfotlenek, 2-etyloheksanol-1.