

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**797-98**

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16. 03. 98**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 10. 99**  
(Věstník č. 10/99)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

C 07 D 417/12  
C 07 D 285/14  
C 07 D 233/42

(71) Přihlašovatel:

FARMAK, A. S., Olomouc, CZ;

(72) Původce:

Kvapil Lubomír RNDr., Slatinice, CZ;

Hradil Pavel Ing. CSc., Olomouc, CZ;

Vetešníková Marie Ing., Olomouc, CZ;

Zatloukal Marek RNDr., Šumperk, CZ;

Šlězár Petr Ing., Olomouc, CZ;

Kolínek Jiří Ing., Olomouc, CZ;

Pospíšil Josef, Olomouc, CZ;

Grepl Martin Ing., Olomouc, CZ;

Indrák Přemysl RNDr. CSc., Olomouc, CZ;

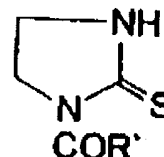
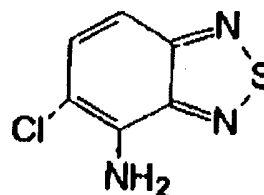
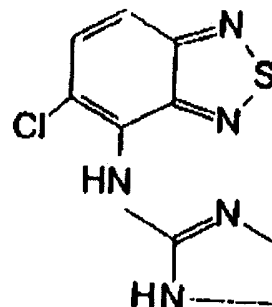
Svobodová Ljuba RNDr., Olomouc, CZ;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy 5-chlor-4-(2-imidazolim-2-yl-amino)-2,1,3-benzothiadiazolu**

(57) Anotace:

Způsob přípravy 5-chlor-4-(2-imidazolim-4-yl-amino)-2,1,3-benzothiadiazolu vzorce /I/, reakcí 4-amino-5-chlor-2,1,3-benzothiadiazolu vzorce /II/ se substituovaným imidazolidin-2-thionem vzorce /III/ působením oxychloridu fosforečného.

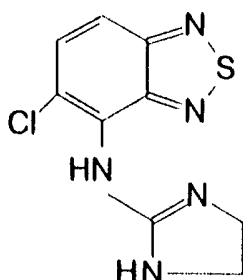


CZ 797-98 A3

Způsob přípravy 5-chlor-4-(2-imidazolin-2-yl-amino)-2,1,3-benzothiadiazolu

### Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu přípravy 5-chlor-4-(2-imidazolin-2-yl-amino)-2,1,3-benzothiadiazolu vzorce I.



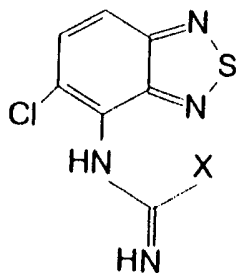
(I)

Tato sloučenina vzorce (I), známá jako tizanidin, se používá ve formě hydrochloridu jako centrálně účinné myotonolytikum.

### Dosavadní stav techniky

Je popsáno několik různých syntéz 5-chlor-4-(2-imidazolin-2-yl-amino)-2,1,3-benzothiadiazolu, neboli tizanidinu.

Kupříkladu podle čs. patentového spisu č. 202 052 (srov. také německý patentový spis DE 23 22 880) se tizanidin připraví reakcí sloučenin obecného vzorce IIa,

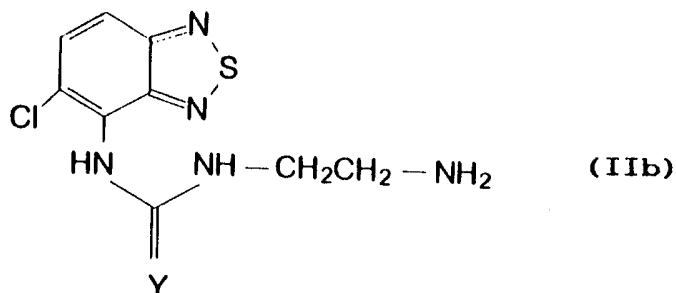


(IIa)

kde X představuje reaktivní, odštěpitelnou skupinu jako -SR, -NHNO<sub>2</sub>, -NHR nebo -OR (R značí atom vodíku nebo alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku). Tato reaktivní skupina se nahradí reakcí s ethylen-

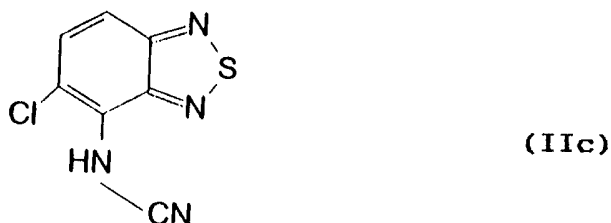
diaminem a zároveň dojde k cyklizaci za vzniku tizanidinu.

Podle čs. patentového spisu č. 202 053 (srov. také švýcarský patentový spis 579,565) se tizanidin připraví cyklizací sloučenin obecného vzorce IIb,



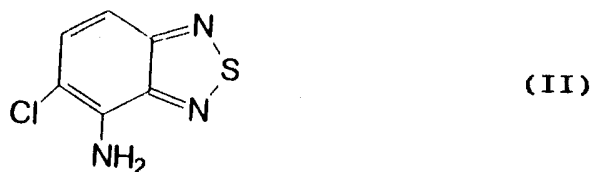
kde Y představuje atom kyslíku nebo síry, v inertním rozpouštědle v přítomnosti zásad (například hydroxidů alkalických kovů a alkalických zemin) a některých sloučenin těžkých kovů rtuti a olova.

Další známý postup podle čs. patentového spisu č. 273 615 (srov. také německý patentový spis DD 246,764) vychází ze sloučeniny o vzorci IIc,



která reakcí se solemi ethylendiaminu poskytne tizanidin.

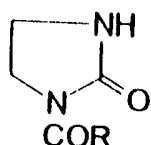
Meziprodukty (IIa), (IIb), (IIc) se připravují z výchozí sloučeniny o vzorci (II) (4-amino-5-chlor-2,1,3-benzothiadiazolu)



několikastupňovými syntézami, při nichž se používají toxické sloučeniny jako thiofosgen, halogenkyanidy, soli olova a rtuti, což komplikuje průmyslové použití těchto syntéz. Kromě toho jsou

syntézy meziproduktů (IIa), (IIb) a (IIc) doprovázené četnými vedlejšími reakcemi, čímž se zhoršuje kvalita a snižuje výtěžnost.

Nejblíže postupu podle vynálezu je postup podle evropského patentu č. 644 192, kde se tizanidin připraví jednostupňovou reakcí sloučeniny (II) s N-substituovaným imidazolidinonem obecného vzorce (IIId)



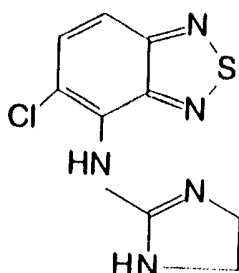
(IIId)

(kde R značí atom vodíku, alkyl, aryl nebo alkoxy skupinu) za použití dehydrokondenzačního činidla jako např. kyselina bírová, kyselina fosforečná, sulfurylchlorid, oxychlorid fosforečný, pyridin a dicyklohexylkarbodiimid.

Nevýhodou tohoto postupu je poměrně dlouhá reakční doba (např. 30 až 40 hod.), která je k dehydrokondenzaci nutná a v důsledku toho zde probíhají různé vedlejší reakce, které snižují kvalitu i výtěžnost.

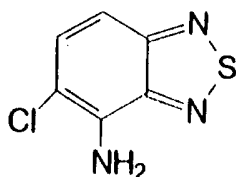
#### Podstata vynálezu

Uvedené nevýhody, zejména nevýhodu dlouhé reakční doby a s ní související nižší kvalitu i výtěžnost v podstatné míře odstraňuje postup podle vynálezu, kterým je způsob přípravy 5-chlor-4-(2-imidazolin-4-yl-amino)-2,1,3-benzothiadiazolu vzorce I



(I)

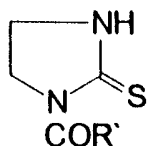
z 4-amino-5-chlor-2,1,3-benzothiadiazolu vzorce II,



(II)

Podstatou vynálezu je, že

(A) reakce se provede se substituovaným imidazolidin-2-thionem vzorce III,



(III)

kde R' představuje atom vodíku, substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl nebo alkoxy skupinu; v přítomnosti oxychloridu fosforečného;

(B) reakční směs se podrobí hydrolýze, a následně se z ní získá sloučenina vzorce (I).

Další podstatou vynálezu je, že reakce se provádí za přítomnosti inertních rozpouštědel případně, že reakční směs se podrobí kyselé hydrolýze pomocí vodného roztoku anorganické kyseliny a že reakce podle kroku (A) se realizuje po dobu 5 až 20 hodin.

Tímto postupem se v důsledku záměny O-derivátů (IIId) za S-deriváty (III) získá tizanidin s výtěžností nad 70 % th. o čistotě nad 98 % (HPLC), s možností výtěžností nad 85 % th. s čistotou nad 99 % (HPLC).

Navíc se zkrácením reakční doby omezí vznik vedlejších reakcí, ke kterým dochází dlouhodobým působením dehydrokondenzačních činidel na výchozí sloučeniny.

#### Příklady provedení vynálezu

Podstata postupu podle vynálezu je blíže objasněna v následujících příkladech. Tyto příklady mají ilustrativní charakter a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

## Příklad 1

K 140 ml oxychloridu fosforečného se přidá 11,2 g 4-amino-5-chlor-2,1,3-benzothiadiazolu a 8,65 g 1-acetylimidazolidin-2-thionu. Vzniklá směs se za míchání zahřívá při teplotě 90 až 95 °C po dobu 13 hodin.

Potom se oddestiluje přebytek oxychloridu fosforečného, destilační zbytek se rozpustí ve vodě a zfiltruje se s aktivním uhlím. Zalkalizováním vodným čpavkem se vyloučí sraženina N-acetyltizanidinu, která se odfiltruje a promyje vodou.

N-acetyltizanidin se rozpustí ve směsi 30 ml kyseliny chlorovodíkové a 330 ml vody a zahřívá se 4 hodiny k mírnému varu. Po ochlazení se vodný roztok extrahuje 3 x 20 ml diethyletheru, po oddělení se vodná fáze zfiltruje s aktivním uhlím. Filtrát se zalkalizuje vodným čpavkem. Vyloučená sraženina tizanidinu se odsaje, promyje vodou a vysuší.

Uvedeným postupem se získá 13,0 g (tj. 85,5 % th.) tizanidinu o čistotě 99,5 % (HPLC). Zahuštěním spojených etherových extraktů se navíc získá 0,7 g 4-amino-5-chlor-2,1,3-benzothiadiazolu (tj. 6,3 % th.) s možností jeho použití do násady pro další reakci.

## Příklad 2

K směsi 70 ml oxychloridu fosforečného a 70 ml toluenu jako inertního rozpouštědla se přidá 11,2 g 4-amino-5-chlor-2,1,3-benzothiadiazolu a 12,4 g 1-benzoylimidazolidin-2-thionu. Vzniklá směs se za míchání zahřívá při teplotě 90 až 95 °C po dobu 10 hodin. Pak se oddestiluje směs oxychloridu fosforečného a toluenu.

Další způsob zpracování je obdobný jako v příkladu 1.

Výtěžkem je 12,2 g (tj. 80,2 % th.) tizanidinu o čistotě 99,0 % (HPLC).

## Příklad 3

K směsi 70 ml oxychloridu fosforečného a 70 ml octanu ethylnatého jako inertního rozpouštědla se přidá 11,2 g 4-amino-5-chlor-2,1,3-benzothiadiazolu a 9,5 g 1-propionylimidazolidin-2-thionu. Vzniklá směs se za míchání zahřívá při teplotě 50 až 60 °C po dobu 15 hodin. Pak se oddestiluje směs oxychloridu fosforečného a octanu ethylnatého.

Další způsob zpracování je obdobný jako v příkladu 1.

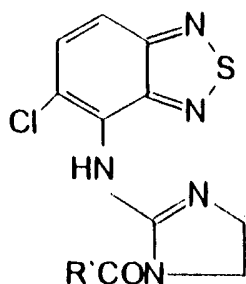
Výtěžkem je 11,3 g (tj. 72,2 % th.) tizanidinu o čistotě 98,8 % (HPLC).

Uvedenými způsoby lze tizanidin podle vzorce (I) připravit ve vysokém výtěžku a vysoké čistotě reakcí výchozí sloučeniny podle vzorce (II) s N-substituovanými imidazolidin-2-thiony podle vzorce (III), kde R' značí atom vodíku, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu, arylskupinu jako je fenyl, aralkylskupinu jako je benzyl nebo alkokyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku. Sloučeniny podle vzorce (III) lze připravit N-acylací imidazolidin-2-thionu, který je komerčně snadno dostupný.

Reakce se provádí v přebytku oxychloridu fosforečného nebo v jeho směsi s inertními rozpouštědly jako je např. toluen, xylen, estery nižších alifatických kyselin jako je např. octan ethylnatý, octan butylnatý, chlorovaná rozpouštědla jako je dichlorethan, chlorbenzen aj.

Reakci lze provádět v širokém teplotním rozmezí, s výhodou při teplotách od 40 °C do teploty varu reakční směsi.

Přebytek oxychloridu fosforečného spolu s inertními rozpouštědly se po ukončení reakce oddestiluje a může být znovu použit do násady pro další reakci. Destilační zbytek se rozpustí ve vodě a po zalkalizování se vyloučí sraženina, která představuje substituovaný tizanidin o vzorci IV.



(IV)

Substituovaný tizanidin o vzorci (IV) se hydrolyzuje buď v alkalickém prostředí nebo výhodněji v kyselém prostředí pomocí vodného roztoku anorganické kyseliny jako je např. kyselina sírová, chlorovodíková, fosforečná apod. a po zahřátí dojde k hydrolytickému odštěpení skupiny  $R'CO-$ .

Po ukončení hydrolýzy se reakční roztok vytřepe s vodou nemísitelným organickým rozpouštědlem jako je např. diethylether, toluen, dichlormethan apod.. Po oddělení se organická vrstva zahustí od rozpouštědla, čímž se získá nezreagovaná výchozí sloučenina vzorce (II), kterou lze použít do násady pro další reakci.

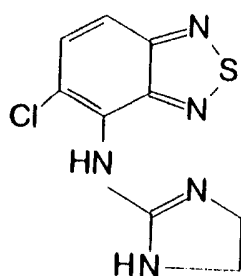
Z vodné vrstvy se po zalkalizování získá tizanidin vzorce (I) o vysoké čistotě až 99,5 % (HPLC), na rozdíl od tizanidinu připraveného podle EP 644 192, který vykazuje čistotu o několik procent nižší. Z takto získaného tizanidinu se vhodným způsobem připraví tizanidin hydrochlorid.

#### Průmyslová využitelnost

Způsob přípravy tizanidinu podle vynálezu je možno uplatnit ve výhodných technicko-ekonomických podmínkách, při současném dodržení dostatečně vysoké výtěžnosti s vysokou čistotou a to za mírných reakčních podmínek.

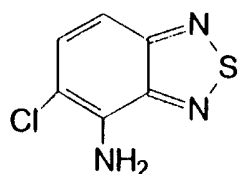
# P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Způsob přípravy 5-chlor-4-(2-imidazolin-4-yl-amino)-2,1,3-benzothiadiazolu vzorce I



(I)

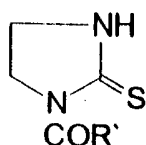
- z 4-amino-5-chlor-2,1,3-benzothiadiazolu vzorce II,



(II)

vyznačující se tím, že

- (A) reakce se provede se substituovaným imidazolidin-2-thionem vzorce III,



(III)

kde R' představuje atom vodíku, substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl nebo alkoxy skupinu; v přítomnosti oxychloridu fosforečného;

- (B) reakční směs se podrobí hydrolýze a následně se z ní získá sloučenina vzorce (I).

2. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že reakce se provádí za přítomnosti inertních rozpouštědel.

3. Způsob podle nároků 1 nebo 2 vyznačující se tím, že reakční směs se podrobí kyselé hydrolýze pomocí vodného roztoku anorganické kyseliny.

15.03.98

- 9 -

4. Způsob podle některého z nároků 1 až 3 vyznačující se tím, že krok (A) se realizuje po dobu 5 až 20 hodin.