



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 396 237 B**

(12)

PATENT-SCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 734/87

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 417/12**

(22) Anmeldetag: 26. 3.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15.11.1992

(45) Ausgabetag: 26. 7.1993

(30) Priorität:

27. 3.1986 DE 3610407 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

CH-PS 579565 (WANDER)
AU-PS 505664 (WANDER)

CH-PS 599207 (WANDER)

(73) Patentinhaber:

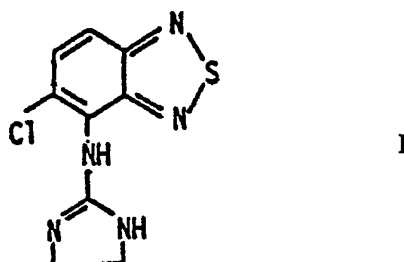
SANDOZ-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.
A-1235 WIEN (AT).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON TIZANIDIN

(57) Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-4-(2-imidazolin-2-ylamino)-2,1,3-benzothiadiazol durch Umsetzung von 5-Chlor-4-cyanamino-2,1,3-benzothiadiazol mit Äthylendiamin-mono-p-toluolsulfonat in Xylol.

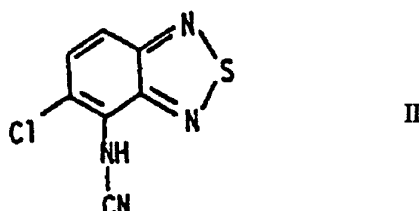
AT 396 237 B

Die vorliegende Erfindung betrifft 5-Chlor-4-(2-imidazolin-2-yl-amino)-2,1,3-benzothiadiazol (Tizanidin) der Formel I,



Die Verbindung ist ein zentral wirksames Myotonolytikum.

Es wurde nunmehr gefunden, daß reines kristallines Tizanidin auf einfache Weise und in sehr guter Ausbeute durch Umsetzung von 5-Chlor-4-cyanamino-2,1,3-benzothiadiazol der Formel II,



mit Äthylendiamin-mono-p-toluolsulfonat in Xylol hergestellt werden kann.

Das Verfahren wird zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 75 und 140 °C, vorzugsweise zwischen 80 und 110 °C, insbesondere zwischen 90 und 100 °C durchgeführt.

Die DE-OS 2322880 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-4-(2-imidazolin-2-ylamino)-2,1,3-benzothiadiazol (Tizanidin) durch Umsetzung von 5-Chlor-4-cyanamino-2,1,3-benzothiadiazol mit Äthylendiamin-mono-p-toluolsulfonat in n-Pentanol bei Rückflußtemperatur. Dieses Verfahren ist für die industrielle Herstellung von Tizanidin wenig geeignet, weil Lösungsmittel (n-Pentanol und Methanol) verdampft werden müssen und eine Umkristallisierung des Produktes erforderlich ist. Die Ausbeute beträgt 56 %.

Demgegenüber muß man bei dem vorliegenden Verfahren das Lösungsmittel nicht verdampfen, Tizanidin kristallisiert aus dem Reaktionsgemisch ohne zusätzliche Verfahrensschritte aus und ist von besonderer Reinheit (> 98 %).

Ferner führt das erfindungsgemäße Verfahren zu einer wesentlichen Ausbeuteverbesserung (89 % gegenüber 56 %). Das Verfahren ist wirtschaftlich, weil die Ausbeute hoch ist, der Energiebedarf niedrig (das Verfahren in n-Pentanol wird bei Rückflußtemperatur d. h. 138 °C durchgeführt, das vorliegende Verfahren bei 100 °C) und das Lösungsmittel preiswert. Xylol kostet etwa halb so viel wie n-Pentanol.

In einem anderen Verfahren der DE-OS 2322880 zur Herstellung von 5-Chlor-4-(2-imidazolin-2-ylamino)-2,1,3-benzothiadiazol wird S-Methyl-N-(5-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)isothiuroniumjodid mit Äthylendiamin umgesetzt, Ausbeute 66 %.

In dem Verfahren schließlich der CH-PS 579565 wird 5-Chlor-4-(2-imidazolin-2-ylamino)-2,1,3-benzothiadiazol durch Ringschluß von N-(β-Aminoethyl)-N'-(7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)thioharnstoff in Alkoholen mit 1-5 Kohlenstoffatomen, Wasser oder Dimethylformamid in Gegenwart von Kaliumhydroxid und Schwermetallverbindungen, z. B. Bleiacetat hergestellt. Dieses Verfahren ist wegen der Verwendung von Schwermetallverbindungen nicht für die industrielle Produktion geeignet.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat mehrere Vorteile. Die Umsetzung kann als Eintopfverfahren durchgeführt werden und die Lösungsmittel müssen nicht verdampft werden. Tizanidin kristallisiert aus dem Reaktionsgemisch ohne zusätzliche Verfahrensschritte aus und ist von besonderer Reinheit. Ferner führt das Verfahren zu einer hohen Ausbeute. Ein weiterer Vorteil ist, daß das Verfahren bequem in industriellem Maßstab durchgeführt werden kann, weil keine umweltschädlichen oder schwer zu handhabenden Lösungsmittel verwendet werden. Das Verfahren ist wirtschaftlich, weil die Ausbeute hoch, der Energiebedarf niedrig und die Lösungsmittel preiswert sind.

Das als Ausgangsverbindung verwendete 5-Chlor-4-cyanamino-2,1,3-benzothiadiazol kann aus 5-Chlor-4-amino-2,1,3-benzothiadiazol hergestellt werden.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Temperaturen in Grad-Celsius angegeben und sind unkorrigiert. Die Temperaturen beziehen sich, wenn nicht anders vermerkt, auf die Innentemperatur.

5

Beispiel 1:

5-Chlor-4-(2-imidazolin-2-ylamino)-2,1,3-benzothiadiazol

In ein Gemisch aus 130 l Xylol und 40 l Wasser werden unter Rühren und Stickstoffspülung 125 kg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat eingetragen. Das Gemisch wird auf 50° aufgeheizt, danach läßt man innerhalb von 1 Stunde 44 l Äthylendiamin zulaufen. Das Gemisch wird auf 95-96° erhitzt. Danach werden während 2 Stunden 27,6 kg 5-Chlor-4-Cyanamino-2,1,3-benzothiadiazol eingetragen und das Gemisch 2 Stunden bei 100° (Manteltemperatur) gerührt. Danach läßt man innert 10 Minuten 90 l Wasser zufließen, wobei gleichzeitig das Reaktionsgemisch auf 40° abgekühlt wird. Sodann werden bei 40° innert 30 Minuten 78 l 30 % Natronlauge dazugegeben und das Gemisch auf 20-25° abgekühlt. Die Suspension wird zentrifugiert, der Rückstand mit 30 l Wasser gewaschen und im Vakuum bei ca. 20 Torr und 70° während 24 Stunden getrocknet. Man erhält 30 kg 5-Chlor-4-(2-imidazolin-2-ylamino)-2,1,3-benzothiadiazol, Smp. 223-225° (Reinheit > 98 %).

15

Beispiel 2:

5-Chlor-4-(2-imidazolin-2-ylamino)-2,1,3-benzothiadiazol-Hydrochlorid

51,5 kg 5-Chlor-4-(2-imidazolin-2-ylamino)-2,1,3-benzothiadiazol in 280 l Dimethylformamid werden auf 80° erhitzt, mit 1 kg Entfärbungskohle in 5 l Dimethylformid versetzt und 15 Minuten bei 80° gerührt. Die Suspension wird filtriert, in das Filtrat werden bei 60° 8,3 kg Chlorwasserstoffgas eingeleitet und das Gemisch 30 Minuten nachgerührt. Danach wird auf 20° abgekühlt und 2 Stunden nachgerührt. Die erhaltene Suspension wird zentrifugiert und das Filtergut zuerst mit Dimethylformamid und dann mit Äthanol gewaschen. Das erhaltene Rohsalz wird mit 62 l Wasser und 240 l 95 % Äthanol unter Rühren am Rückfluß so lange gekocht, bis alles gelöst ist. Danach gibt man 1 l 37 % Salzsäure bis zum pH 2 zu und kühlt auf 0° ab. Nach dem Zentrifugieren wird das Kristallisat mit Äthanol gewaschen und am Vakuum (60 Torr) bei 70° (Manteltemperatur) getrocknet. Smp. des Hydrochlorids 288-290°.

25

Das als Ausgangsverbindung verwendete 5-Chlor-4-cyanamino-2,1,3-benzothiadiazol wird wie folgt hergestellt:

30

23 kg Ammoniumrhodanid und 90 l Aceton werden bei 20-25° 30 Minuten gerührt. Danach läßt man bei 20-30° 27 l Benzoylchlorid innert 30 Minuten zulaufen und rührt 20 Minuten bei 20-25°. Die erhaltene Suspension wird zentrifugiert und das Filtrat aufbewahrt.

35

37,5 kg 4-Amino-5-chlor-2,1,3-benzothiadiazol und 90 l Aceton werden zum Rückfluß aufgeheizt. Danach läßt man das oben erhaltene Filtrat zufließen und erhitzt das Gemisch zum Rückfluß während 2 1/2 Stunden. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Die Suspension wird nach dem Abkühlen auf 20-25° zentrifugiert. Das Filtergut wird in 475 l Wasser eingetragen, auf 80° erhitzt und bei 80° innert 15 Minuten mit 85 l 30 % Natronlauge versetzt. Zu der klaren Lösung werden bei 80° 74 kg Bleiacetat-Trihydrat innert 40 Minuten zugegeben und das Gemisch während 30 Minuten bei 80° nachgerührt. Danach wird auf 50° abgekühlt, gleichzeitig mit 2 l Phosphorsäure und ca. 5 l 30 % Natronlauge versetzt und bei 50° 1 Stunde nachgerührt. Die erhaltene Suspension wird zentrifugiert und das Filtrat unter Rühren mit 0,3 kg Äthylendiamintetraessigsäure-Dinatriumsalz-Dihydrat versetzt. Das Gemisch wird auf 20-25° abgekühlt und mit ca. 31 l 30 % Salzsäure bis zum pH 5,5 versetzt. Das Gemisch wird 30 Minuten bei 20-25° nachgerührt. Die erhaltene Suspension wird zentrifugiert, das Filtergut wird bei etwa 60° und 20 Torr 24 Stunden getrocknet, wobei man 38 kg 5-Chlor-4-cyanamino-2,1,3-benzothiadiazol vom Smp. 215-220° erhält.

40

45

50

PATENTANSPRÜCHE

55

1. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-4-(2-imidazolin-2-ylamino)-2,1,3-benzothiadiazol worin 5-Chlor-4-cyanamino-2,1,3-benzothiadiazol mit Äthylendiamin-mono-p-toluolsulfonat umgesetzt wird, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Xylol durchgeführt wird.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 75 und 140 °C durchführt.

5

3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 80 und 110 °C durchführt.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 90 und 100 °C durchführt.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55