



(12)

BREVET DE INVENȚIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **94-01157**

(22) Data de depozit: **07.07.94**

(30) Prioritate:

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.01.96 BOPI nr. 1/96

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(56) Documente din stadiul tehnicii:
Chemical Abstracts CA 92, 1980; 41813 K;
JP 93, 213857, PL 64041

(71) Solicitant: S.C. ICEFS S.A., Săvinești, județul Neamț, RO

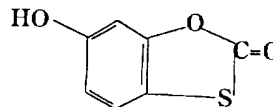
(73) Titular: (71)

(72) Inventatori: Popa Mariana, Ionescu Elena, Baciu Toader, RO

Mandatar: A.G.V. Agenție de Proprietate Industrială SRL, București, RO

(54) Procedeu de obținere a 6-hidroxi-1,3-benzoxatiol-2-unei pure

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la un procedeu de obținere a 6-hidroxi-1,3-benzoxatiol-2-unei pure, produs biologic activ, cunoscut sub denumirea de Tioxolon sau Stepin, utilizat ca medicament, pentru uz extern, în tratamentul acneei, seboreei și psoriazisului, constând în reacția dintre rezorcină și acidul hiporodanos obținut, *in situ*, din sulfocianură de amoniu și sulfat de cupru, în mediu apos, urmată de filtrarea produsului brut și purificarea acestuia, când se obține un produs cu o puritate mai mare de 99%. Formula chimică a produsului este:



Revendicări: 3
Figuri: 1

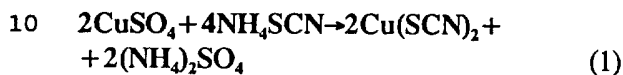


Invenția se referă la un procedeu de obținere a 6-hidroxi-1,3-benzoxatiol-2-onei pure, produs biologic activ cunoscut sub denumirea de TIOXOLON sau STEPIN, utilizat ca medicament pentru uz intern în tratamentul acneei, seboreei și psoriazisului.

Este cunoscut faptul că 2R-1,3-benzoxatiol-2-onă, nesubstituită sau substituită, (R = H, 6-CH₃, 6-Cl, 7-OH, 4-OCH₃, 4-OH), se prepară direct, prin tratarea S-(2-metoxifenil)-N,N-dimetiltiocarbamaților, nesubstituiți sau substituiți, cu HI sau piridină-HCl. Procedeu utilizează materii prime greu

de sintetizat și conduce la obținerea unui produs brut greu de purificat.

Invenția constă într-un procedeu de obținere a 6-hidroxi-1,3-benzoxatiol-2-onei, prin reacția dintre rezorcină și acidul hiporodanos, intermediar instabil obținut *in situ*, în mediu apos, din sulfocianură de amoniu și sulfat de cupru, după următorul chimism:



Prin procedeul, conform invenției, se realizează sinteza și purificarea 6-hidroxi-1,3-benzoxatiol-2-onei, în trei faze.

Prima fază constă în dizolvarea succesivă a sulfatului de cupru și rezorcinei în apă, la temperaturi de 15 ... 25°C și un raport molar rezorcină: apă de 1 : 200 ... 1:250, valoarea acestuia influențând deplasarea echilibrului reacției (3) spre dreapta. Peste amestecul format se dozează, sub agitare, o soluție de sulfocianură de amoniu și, în scopul amorșării reacției, se ridică temperatura la 40 ... 70°C, menținându-se astfel 2 h. Masei de reacție, care conține un amestec de produs util, reactanți și produși secundari, i se ridică temperatura la 70 ... 100°C și se filtrează (I).

Soluția mură fierbinte, care conține 6-hidroxi-1,3-benzoxatiol se răcește la temperatura de 15 ... 20°C, temperatură la care acesta cristalizează și se filtrează (II). Produsul brut obținut se trimite la faza a treia, unde urmează a fi purificat prin recristalizare.

La faza a doua, precipitatul obținut la filtrarea (I) la cald, este contactat cu soluția mură rezultată la filtrarea (II), de la faza I în scopul desăvârșirii reacției. Amestecului

format i se ridică temperatura la 70 ... 100°C, se menține la această temperatură timp de 15 ... 30 min și se filtrează (III). Soluția mură de la filtrarea (III) se tratează în mod similar cu cea de la filtrarea (I), produsul brut cristalizat fiind trimis la faza III de purificare prin recristalizare.

Faza a treia de purificare, prin recristalizare, constă în dizolvarea 6-hidroxi-1,3-benzoxatiol-2-onei brute într-o soluție apoasă de acid clorhidric cu pH = 1 ... 3, la temperaturi de 70 ... 100°C, decolorarea cu cărbune activ, urmată de filtrare (V) la cald. Soluția mură fierbinte, se răcește la temperatura de 15 ... 20°C, iar produsul cristalizat se filtrează (VI) și se usucă.

Procedeu, conform invenției, prezintă următoarele avantaje:

- se utilizează materii prime ușor accesibile,
- produsul brut se purifică ușor,
- se obține un produs cu puritate de peste 99%.

În continuare, se dă, un exemplu de realizare a invenției conform figurii, care reprezintă fluxul de operații pentru obținerea

6-hidroxi-1,3-benzoxatiol-2-onei.

Intr-un vas de reacție prevăzut cu agitator, coloană de refluxare, pâlnie de picurare și sistem de încălzire, se introduc 202 g sulfat de cupru cristalizat și 1600 ml apă distilată. Se pornește agitarea. După dizolvarea completă a sulfatului de cupru se adaugă, tot sub agitare, și în porțiuni mici, 44 g rezorcină. După dizolvarea rezorcinei, cu pâlnia de picurare, se adaugă în vasul de reacție 193 g soluție de sulfocianură de amoniu 60%, timp de 30 min. Se încălzește apoi masa de reacție la 45 ... 50°C și se menține la această temperatură timp de 2 h.

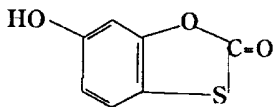
Se ridică temperatura masei de reacție la 80°C și se filtrează. Filtratul fierbinte, se răcește la 20°C, temperatură la care 6-hidroxi-1,3-benzoxatiol-2-onă brută cristalizează. Se filtrează produsul brut, iar filtratul se reintroduce în vasul de reacție împreună cu precipitatul rezultat la filtrarea la cald, faza I.

În faza a doua, se încălzește amestecul la 90 ... 95°C, se menține la această temperatură timp de 15 min și se filtrează la cald. Filtratul se răcește la 20°C, iar produsul cristalizat se filtrează.

Produsul brut, umed, rezultat la fazele I și II, se purifică prin dizolvare în 1500 ml soluție apoasă de HCl cu $pH=2$, la temperaturi de 90 ... 95°C, decolorare cu cărbune activ, filtrare la cald, răcirea filtratului la 20°C și filtrarea cristalelor de produs pur, 6-hidroxi-1,3-benzoxatiol-2-onă pură, umedă, se usucă. Rezultă 35 g produs de puritate 99,5 %.

Revendicări

1. Procedeu de obținere a 6-hidroxi-1,3-benzoxatiol-2-onei pure, cu formula:



Președintele comisiei de examinare: chim. Novac Maria

Examinator: ing. Lapteș Elvine

caracterizat prin aceea că, se prepară acidul hiporodanos *in situ*, în mediu apos, din sulfat de cupru și sulfocianură de amoniu la temperaturi de reacție de 40 ... 70°C, acesta se tratează cu rezorcină într-o asemenea cantitate, încât raportul molar rezorcină : apă să fie de 1 : 200 ... 1 : 250, urmată de filtrarea masei de reacție la temperaturi de 70 ... 100°C, se răcește soluția mumă la temperatura de 15 ... 20°C, când cristalizează 6-hidroxi-1,3-benzoxatiol-2-ona brută care se filtrează, cristalele constituind produsul brut care se purifică, iar soluția mumă se reutilizează în continuare.

2. Procedeu, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că, precipitatul solid rezultat la prima filtrare, la cald, împreună cu soluția mumă de la a doua filtrare se amestecă la temperatura de 70 ... 100°C, se menține la această temperatură timp de 15 ... 30 min pentru desăvârșirea reacției, se filtrează la cald, iar filtratul rezultat se răcește la 15 ... 20°C, pentru cristalizarea 6-hidroxi-1,3-benzoxatiol-2-onei brute care se separă prin filtrare.

3. Procedeu, conform revendicărilor 1 și 2, caracterizat prin aceea că, purificarea 6-hidroxi-1,3-benzoxatiol-2-onei brute se face prin dizolvare în soluție de HCl la pH 1 ... 3, la temperaturi de 70 ... 100°C, decolorare cu cărbune activ la aceleași temperaturi, separarea cărbunelui prin filtrare la cald, cristalizarea 6-hidroxi-1,3-benzoxatiol-2-onei prin răcirea soluției la 15 ... 20°C, filtrarea cristalelor și uscarea lor, obținându-se un produs cu o puritate mai mare de 99%.

