

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

67724

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12o,22

Zgłoszono: 21.XII.1968 (P 130 773)

Pierwszeństwo:

MKP C07c 131/00

Opublikowano: 16.VII.1973

UKD

Współtwórcy wynalazku: Henryk Kycia, Danuta Roszkowska, Przemysław Lenkowski, Janusz Surgiewicz, Hanna Rolak, Barbara Lasocka-Tatar, Marek Sobolew

Właściciel patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Przedsiębiorstwo Państwowe, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania oksymów pochodnych 2-aminobenzofenonu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania oksymów pochodnych 2-aminobenzofenonu.

Pochodne 2-aminobenzofenonu o wzorze przedstawionym na rysunku w którym X oznacza wodór, chlorowec lub grupę trójfluorometylową, alkilomerkapto-, nitrową, są produktami wyjściowymi do wytwarzania leków benzodwuzepinowych. Leki te, których najbardziej znanymi przedstawicielami są 4-tlenek 7-chloro-2-metyloamino-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepinonu (chlorodiazepoksyd), 7-chloro-2,3-dwuhydro-1-metylo-5-fenilo-1H-1,4-benzodwuzepinon-2 (diazepam), 7-chloro-2,3-dwu-hydro-3-hydroksy-5-fenilo-1H-1,4-benzodwuzepinon-2 (oxazepam), 2,3-dwuhydro-7-nitro-5-fenilo-1H-1,4-benzodwuzepinon-2 (nitrazepam) są obecnie szeroko stosowane w leczeniu ze względu na swe właściwości uspokajające, przeciwnurkowe bądź też nasenne (nitrazepam).

W celu dobudowy siedmioczłonowego pierścienia heterocyklicznego benzodwuzepiny do cząsteczki 2-aminobenzofenonu związki o wzorze 1 przekształca się najpierw w oksymy, które poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu chlorooctowego i następnie znanym, dalszym etapom syntezy.

Zgodnie z danymi literaturowymi do wytworzenia oksymu pochodnej 2-aminobenzofenonu o wzorze 1 stosuje się zwykle chlorowodorek lub siarczan hydroksyloaminy i reakcję oksymowania przeprowadza we wrzącym alkoholu metylowym lub etylowym. Z uwagi na dość wysoki koszt soli hydroksyloaminy, ta faza proce-

2

su rzutuje w sposób istotny na ostateczny koszt wytworzenia gotowego leku benzodwuzepinowego.

Przedmiotem wynalazku jest nie opisany dotychczas w literaturze sposób oksymowania pochodnych 2-aminobenzofenonu, polegający na zastąpieniu soli hydroksyloaminy łatwiejszym do otrzymania hydroksyloamino-dwusulfonianem potasowym. Związek ten jest produktem przejściowym przy produkcji hydroksyloaminy i jej soli z azotynu sodowego i wodorosiarczyny sodowego i wytrąca się w czystej postaci po zadaniu mieszaniny reakcyjnej chlorkiem potasu. Reakcję jego powstawania obrazują schematy 1 i 2.

W sposobie według wynalazku hydroksyloaminodwusulfonian potasowy dodaje się bezpośrednio do alkoholowego roztworu pochodnej 2-aminobenzofenonu i przy ogrzewaniu mieszaniny reakcyjnej następuje oksymowanie. Otrzymuje się w ten sposób mieszaninę α i β -oksymu pochodnej 2-aminobenzofenonu z wydajnością bliską ilościowej. Czas tej kondensacji nie wymaga przedłużenia w porównaniu z czasem reakcji, w której stosuje się chlorowodorek lub siarczan hydroksyloaminy.

Przykład I. W kolbie zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszcza się 1 część wagową 2-amino-5-chlorobenzofenonu, 2 części wagowe hydroksyloamino-dwusulfonianu potasowego oraz 12 części etanolu. Mieszaninę podgrzewa się i utrzymuje w temperaturze wrzenia przez 20 godzin, odsącza osad soli nieorganicznej, przesącza rozcieńca za pomocą 20 części wagowych wody i alkalinizuje sodą do pH około 9. Po zalkalizowaniu wypada osad produktu. Produkt odsącza się i suszy w

temperaturze 60°C. Wydajność otrzymanej mieszaniny α i β -oksymu 2-amino-5-chlorobenzofenonu o temperaturze topnienia mieszczącej się w przedziale 130—160°C wynosi 98—99%.

Przykład II. Analogicznie jak w przykładzie I przeprowadza się oksymowanie 2-amino-5-trójjfluorometylobenzofenonu, otrzymując oksym o temperaturze topnienia 165—175°C.

Przykład III. Analogicznie przeprowadza się oksymowanie 2-amino-2',5-dwuchlorobenzofenonu otrzymując oksym o temperaturze topnienia 130—135°C.

Przykład IV. Analogicznie przeprowadza się oksymowanie 2-amino-5-nitro-benzofenonu otrzymując oksym o temperaturze topnienia 198—204°C.

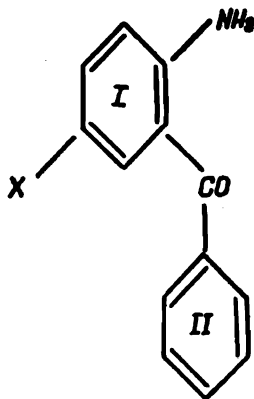
Przykład V. Analogicznie przeprowadza się oksymowanie 2-amino-4,5-dwuchlorobenzofenonu otrzymując oksym o temperaturze topnienia 146—153°C.

Przykład VI. Analogicznie przeprowadza się oksymowanie 2-amino-5-bromo-4'-metylobenzofenonu otrzymując oksym o temperaturze topnienia 190—200°C.

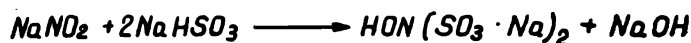
Przykład VII. Analogicznie przeprowadza się oksymowanie 2-amino-5-metylo-merkaptobenzofenonu otrzymując oksym o temperaturze topnienia 145—150°C.

Zastrzeżenie patentowe

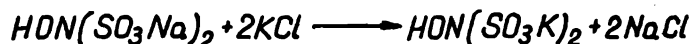
Sposób wytwarzania oksymów pochodnych 2-aminobenzofenonu o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X oznacza wodór, chlorowiec grupę trójjfluorometylową, alkilomerkapto-, lub nitrową, znamienny tym, że odpowiednie pochodne 2-aminobenzofenonu wprowadza się w reakcję z hydroksyloaminodwusulfonianem potasowym.



WZÓR



SCHEMAT 1



SCHEMAT 2