



327410

P A T E N T E
D E
I N T R O D U C C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN AGENTE 2-(N-ACILOXI-N-ACILAMIDO)-ACETILANTE", a favor de la firma estadounidense AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, residente en 685, Third Avenue, NUEVA YORK 17, (USA).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a agentes acetilantes 2-(N-aciloxi-N-acilamido), a su preparación y a su empleo en la preparación de ciertas 2-aminofenil-aril-cetonas N-sustituídas.

5. La invención proporciona los mencionados agentes acetilantes 2-(N-aciloxi-N-acilamido), particularmente los correspondientes ácidos, haluros acetílicos y anhídridos acetílicos (por ejemplo, anhídridos mezclados con ácidos orgánicos



327410

tales como los ácidos alquilcarboxílicos).

La invención proporciona un procedimiento para la elaboración de los agentes acetilantes antes mencionados 2-(N-aciloxi-N-acilamido) en los que el ácido hidroxiaminacético u otro agente hidroxiamino acetilable se acila para formar un ácido 2-(N-aciloxi-N-acilamido)acético y, si se desea, un ácido 2-(N-aciloxi-N-acilamido)acético cuando una vez producido se convierte en otro agente 2-(N-aciloxi-N-acilamido)acetilante correspondiente, por ejemplo un haluro acetílico correspondiente o anhídrido mixto.

La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de una 2-(2-(N-aciloxi-N-acilamido)acetamido)-fenil-aril-cetona, particularmente una 2-(2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acetamido)-benzofenona, en la que una 2-aminofenil-aril-cetona, particularmente una 2-amino-benzofenona, se hace reaccionar con un agente 2-(N-aciloxi-N-acilamido)acetilante.

Los agentes acetilantes de la invención tienen sus estructuras confirmadas por el espectro infrarrojo. Así, en el caso de los ácidos están indicados los grupos de amida carbonílica, éster carbonílico y carbonílico-ácido, y en el caso de los cloruros acetílicos el espectro de resonancia magnética nuclear indica la ausencia de protones acídicos. Estos, junto con la forma de síntesis y los materiales de partida confirman positivamente sus estructuras.

Los agentes acetilantes de la invención son útiles en el hecho de que pueden convertirse, de acuerdo con la inven-



- ción como se ha indicado precedentemente, en las 2-(2-(N-aciloxi-N-acilamido)acetamido)-5-fenil-aril-cetonas las cuales; a su vez, son intermediarios para la producción de 1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas, algunas de las cuales
5. son útiles en la medicina humana habiendo demostrado actividad como anticonvulsivos, sedantes o relajadores de la musculatura. La 2-(2-(N-acetoxi-N-acetamido)acetamido)-5-cloro-benzofenona de por sí exhibe actividad sedante. La conversión de 2-(2-(N-aciloxi-acilamido)acetamido)-5-fenil-aril-cetonas en 1,3-dihidro-
10. -5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-onas se muestra en la patente española nº 306.938.

En detalle, el procedimiento de la invención puede ser realizado como sigue. (Una ilustración específica de los procedimientos de la invención se muestra en la Figura 1).

15. **ADVERTENCIA:** El ácido hidroxiamino-acético y sus derivados de peso molecular inferior, por ejemplo el ácido 2-(N-acetil-N-acetoxiamino)acético y el cloruro 2-(N-acetil-N-acetoxiamino)acetílico son inestables y su descomposición es autocatalítica. En vista de su naturaleza peligrosa, ha de tenerse cuidado en
20. la manipulación de los mismos.

- La acilación del ácido hidroxiaminoacético (I) con un exceso de un agente acilante, tal como, pero no limitado, el anhídrido acético, cloruro acetílico, acetato isopropenílico o cetena, bajo condiciones moderadas, por ejemplo a temperaturas comprendidas entre la ambiente y unos 60-70°C, produce un
25. compuesto en el que el hidrógeno activo del grupo hidroxílico unido al nitrógeno y el hidrógeno activo unido directamente al



- nitrógeno son selectivamente reemplazados por grupos acílicos, sirviendo así para proteger éstos por otra parte centros reactivos hasta una fase posterior en la síntesis total; más específicamente, el ácido 2-(N-aril-N-aciloxiamino)acético. El mismo resultado puede ser alcanzado bajo condiciones más enérgicas si está presente o se utiliza como disolvente un exceso del ácido correspondiente al agente acilante, ya que la presencia de tal exceso de ácido previene la reacción de proseguir más allá de la fase de diacilación. La acilación también puede realizarse en un disolvente tal como cloruro metilénico o 1,2-dimetoxietano. Si se emplea un disolvente, será evidente a un entendido en el arte de la química orgánica, que deberá ser uno que no reaccione por sí mismo con el agente acilante. Sin embargo, el uso de un disolvente no es esencial y la reacción puede realizarse bajo condiciones de temperatura normales, por ejemplo la mezcla reaccional puede calentarse a 50°C y mantenerse a esta temperatura durante aproximadamente 15 minutos. Aunque, como se ha indicado, es deseable algún calentamiento para el rendimiento óptimo, el calentado excesivo extendido causará la descomposición y debe ser evitado.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- El agente acilante no reaccionado puede ser eliminado en esta fase mediante destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se disuelve en un medio que no interfiera con la reacción subsiguiente para reemplazar hidroxilo por un grupo carboxi-activante, tal como el cloruro de metileno, y el ácido N,N-diacilado-aminoacético puede tratarse con un agente halogenante tal como el cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo y pentabromuro de fósforo, el cual reemplazará el grupo hidroxílico unido al carbonilo con un
- 25.

327410



grupo que activa el carbonilo, tal como el haluro correspondiente. La mezcla reaccional puede ser llevada a reflujo al punto de ebullición del disolvente en una atmósfera de nitrógeno durante unos 5 minutos. El disolvente y cualquier

5. exceso de agente halogenante son eliminados bajo vacío, y el residuo, un haluro N- acilóxi-N-acilacetílico (III), se adiciona a una 2-aminobenzofenona, para producir una 2- \overline{Z} -(N-acil-N-aciloxiamino-acetamido \overline{Z})-benzofenona (IV).

- La reacción de acilación se realiza preferentemente
10. utilizando un haluro acetílico substituído apropiadamente como se ha indicado antes. Sin embargo, un ácido 2-(N-aciloxi-N-acilamido)acético puede, en lugar de ser convertido en el haluro acetílico correspondiente, ser de por sí utilizado como un agente N,N-diacilado-amino-acetilante en
15. presencia de un agente de condensación tal como una carbodiimida, etoxiacetileno y similares.

- En alternativa, utilizando un exceso de agente acilante y condiciones más enérgicas, el ácido hidroxiaminoacético es triacilado para producir un anhídrido N-diacilado
20. mixto, es decir, el anhídrido mixto correspondiente al agente acilante usado y el ácido 2-(N-aciloxi-N-acilamido)acético (VI). Tales anhídridos mixtos pueden hacerse reaccionar con 2-aminofenil-aril-cetonas, pero esta reacción es menos deseable ya que es destructiva de la 2-aminofenil-aril-cetona. Además, el agente acilante puede ser un éster, por
25. ejemplo un éster p-nitrofenílico u otra amida con cambio de grupos acílicos.

327410



- Los grupos acílicos de protección que reemplazan el átomo de hidrógeno activo del grupo hidroxílico y el átomo de hidrógeno activo unido al átomo de nitrógeno del ácido hidroxiaminoacético puede ser un grupo acílico que no interfiera con el curso de cualquier reacción subsiguiente. Puede ser, por ejemplo, un grupo alcanilo, verbigracia caproilo y particularmente grupos alcanílicos inferiores tales como acetílico y propionílico; puede un grupo arílico tal como benzoílico, naftoílico o benzoílico sustituido; puede ser un grupo carbonílico aralifático, tal como cinamoílico o un grupo carbonílico heterocíclico tal como furoilo, piridinil-carbonílico y puede ser un grupo tosílico o un grupo carbobenzoxi y similares. Sin embargo, se prefiere utilizar grupos que den los agentes acilantes más volátiles, tal como el cloruro acetílico, ya que entonces puede eliminarse cualquier exceso de reactivo antes de la reacción de acetilación con 2-aminofenil-aril-cetona.
- 5.
- 10.
- 15.

- El grupo que activa el grupo carbonílico del ácido 2-(N-aciloxi-N-acilamido)acético en agente acetilantes sustituidos derivados del mismo puede ser cualquier grupo activante que no interfiera con el curso de la reacción de acetilación subsiguiente. Así, resumiendo lo expuesto antes, es preferentemente el cloro u otro halógeno, tal como el bromo, o un grupo aciloxi formado a partir de un grupo acílico tal como los mencionados antes y similares en el caso de los anhídridos mixtos.
- 20.
- 25.

Las 2-aminofenil-aril acetonas, que son las 2-(N-aciloxi-N-acilamido)acetiladas de acuerdo con la invención, pueden ser substituidas sobre el anillo fenílico o arílico o sobre el átomo 2-amino-nitrógeno con grupos no interferentes.



- Así, el anillo arílico es preferentemente fenilo, pero puede ser fenilo substituído por ejemplo substituído por halógeno, verbigracia cloro o bromo, particularmente por un grupo o-cloro, por alkilo inferior, por ejemplo p-metilo, por alcoxi inferior, por ejemplo p-metoxi, por haloalkilo inferior, por ejemplo m-trifluorometilo o por alkilsulfonilo, por ejemplo p-metilsulfonilo; asimismo puede ser un grupo arílico monocíclico heterocíclico, verbigracia 2- o 3-tienilo; 2- o 3-furilo; o 2-, 3- o 4-pirídilo. El átomo de nitrógeno del 2-amino
5. puede estar substituído por hidrógeno; un grupo alkílico, por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, alilo o metalilo o un grupo aralkílico inferior tal como bencilo o fenetilo. El anillo fenílico que tiene el grupo 2-amino puede tener substituyentes tal como alkilo inferior, por ejemplo 5-metilo,
10. halógeno por ejemplo 5-cloro-, 5-bromo, 4,5-dicloro y 4,5-dicloro, nitro, haloalkilo inferior, por ejemplo 5-trifluorometilo o alkilsulfonilo, por ejemplo 5-metilsulfonilo en las posiciones 3, 4, 5 o 6.
- 15.

La invención se ilustra mediante los ejemplos que siguen:

20. EJEMPLO 1.

- Se agita, bajo nitrógeno, ácido hidroxiamino-acético (1 g) en anhídrido acético (15 cc), durante 15 minutos a 15°C. El ácido no reaccionado se elimina mediante filtración y se separa el disolvente del filtrado para dar un aceite amarillo,
25. el cual se dispersa luego en una pequeña cantidad de tolueno.

327410



- Se destila el tolueno en vacío tomando con él el anhídrido acético no reaccionado. Se repite la operación hasta que se obtiene el ácido 2-(N-acetil-N-acetoxiamino)-acético cristalino. Este ácido en cloruro de tionilo (3 cc) y cloruro de metileno (10 cc) se calienta durante 5 minutos bajo nitrógeno y bajo
5. condiciones de reflujo; el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso se eliminan mediante evaporación en vacío para dar el cloruro 2-(N-acetil-N-acetoxi-amino)-acetílico que, disuelto en cloruro de metileno (20 cc), se añade a 2-amino-
10. -5-clorobenzofenona en cloruro de metileno (20 cc), y la mezcla se agita a 27° durante 30 minutos. Después de calentamiento bajo condiciones de reflujo durante 10 minutos más, se elimina el disolvente en vacío, se tritura el residuo con etanol y se filtra para obtener la 2- $\sqrt{2}$ -(N-acetoxiacetamido)-acetamido-5-clorobenzofenona (2,6 g; 72%), de punto
15. de fusión 150-152°C.

EJEMPLO 2.

- Se calienta ácido hidroxiamino-acético (200 mg) y anhídrido acético (10 cc), en baño de vapor y durante 15 minutos; la solución resultante se concentra en un evaporador
20. giratorio bajo presión reducida. El residuo oleoso en 1,2-dimetoxietano (5 cc) se trata con 2-amino-5-clorobenzofenona (510 mg) en 1,2-dimetoxietano (5 cc) y se calienta la mezcla a temperatura de reflujo. Después de eliminar el disolvente bajo presión reducida, el residuo oleoso es cristalizado fraccionalmente en éter para dar, en la segunda frac-
25. ción, la 2- $\sqrt{2}$ -(N-acetoxiacetamido)-acetamido-5-clorobenzofenona, de punto de fusión 146-149°C.

EJEMPLO 3.

5. Acido hidroxiamino-acético (2 g) se deslie en acido acético glacial (30 cc) y se trata con anhídrido acético (5,3 cc). Se calienta la mezcla bajo nitrógeno a 50°C, con agitación, durante 25 minutos, y se elimina el disolvente luego bajo presión reducida. El residuo se extrae con éter caliente (75 cc). Enfriando el extracto filtrado, cristaliza el ácido 2-N-acetil-N-acetoxiamino-acético en forma de agujas incoloras, de punto de fusión 110-113°C. El espectro
10. infrarrojo muestra absorción de carbonilo a 5,59, 5,85 y 6,01 micras, y el espectro de resonancia magnética nuclear muestra residuos de metilo a 2,10 y 2,22 y un residuo de metileno a 4,45.

EJEMPLO 4.

15. Acido 2-(N-acetil-N-acetoxiamino)-acético (1 g) en cloruro metilénico (40 cc) se enfría a 5°C y se trata con pentacloruro de fósforo (1,5 g). Una vez completada la adición, se agita la mezcla durante 30 minutos, a 5°C. Después de dejar sedimentar la mezcla, el líquido sobrenadante es
20. separado por decantación y se añade a 2-amino-5-clorobenzofenona (1,32 g) en cloruro de metileno (20 cc). Se adiciona, a gotas, trietilamina (0,7 cc) y se agita la mezcla durante 10 minutos a 27°C. Se vierte la mezcla reaccional en agua helada y se extrae con varias porciones de cloruro metilénico.
25. Los extractos combinados se lavan con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se libera del disolvente bajo presión reducida. Se tritura el residuo con hexano caliente, se deslie en éter y se filtra. Tras recristalización en



cloruro metilénico/etanol se obtiene la 2- $\sqrt{2}$ -(N-acetoxiacetamido)-acetamido $\sqrt{7}$ -5-clorobenzofenona cristalina (0,8 g), de punto de fusión 149-151°C.

EJEMPLO 5.

5. Acido hidroxiamino-acético (1 g) y cloruro acetilico (15 cc) se calienta bajo condiciones de reflujo durante 3 horas. El cloruro acetilico en exceso es separado mediante evaporación bajo presión reducida y el residuo se disuelve en cloruro metilénico y se añade a 2-amino-5-clorobenzofenona
10. (2,31 g) en cloruro metilénico. Después de agitación durante 15 minutos y eliminación del disolvente bajo presión reducida, se recristaliza el residuo en etanol absoluto para obtener la 2- $\sqrt{2}$ -(N-acetoxiacetamido)-acetamido $\sqrt{7}$ -5-clorobenzofenona, de punto de fusión 145-147°C.

15.

EJEMPLO 6.

20. Acido hidroxiamino-acético (9,11 g, 0,10 moles) se adiciona a anhídrido acético (22,5 g, 0,22 moles) en dicloruro etilénico (30 cc) a 20-30°C. Se calienta la mezcla, con agitación, a 65°C, durante 1,5 horas, y luego, después de enfriamiento a 25°C, el líquido ambarino se trata a gotas con cloruro de tionilo (33 cc, 53,5 g, 0,05 moles) durante cuyo tiempo la temperatura de la mezcla se mantiene a 25°C y, después de la adición, durante un período de
25. 15 minutos la temperatura de eleva lentamente a 45°C. Una vez concentrada la solución anaranjada en vacío, el aceite residual se lava tres veces con éter de petróleo, se trata

327410



- con benceno y reconcentra en vacío. El residuo disuelto en benceno (90 cc) se adiciona a 2-amino-5-clorobenzofenona (5,9 g, 0,084 moles) en benceno (90 cc) y se agita la mezcla durante 1 hora a 25°C. Se añade el acetato sódico anhidro (6,9 g)
5. se agita la mezcla durante 1 hora más, se trata con etanol (300 cc) y luego se reconcentra en vacío. Al adicionar etanol (80 cc) y enfriar a 5°C durante 5 horas, se separa un sólido blanco y se filtra, y se separa con etanol y agua para dar la 2-2-(N-acetoxiacetamido)-acetamido7-5-clorobenzofenona, de
10. punto de fusión 150-151°C.

EJEMPLO 7.

- Anhídrido acético (208 cc, 225 g, 2,2 moles) y ácido acético glacial (5 cc) se calientan a 65°C, bajo nitrógeno, en un matraz de 3 cuellos (2 litros) provisto de agitador, termómetro, embudo de filtro de entrada de nitrógeno y condensador de reflujo. Se adiciona rápidamente, con agitación, ácido hidroxiamino-acético (27,3 g, 0,30 moles), a
15. 63-65°C; se observa un calentamiento muy ligero de la reacción.
20. Después de unos 15 minutos, la solución clarifica, indicando así que el ácido hidroxiamino-acético ha reaccionado; ácido hidroxiamino-acético (63,8 g, 0,70 moles), a 63-65°C, se adiciona luego tan rápidamente como reacciona (aproximadamente 15 minutos) con enfriamiento ocasional. La mezcla reaccional rojo-pardusca clara se agita, a 63-65°C, durante otros
25. 15 minutos, se enfría a 25-30°C bajo nitrógeno y se añade cloruro metilénico (300 cc).

327410



5. Se añade luego, a gotas, en el espacio de 35 minutos, a la solución clara, cloruro de tionilo (242 cc, 394 g, 3,3 moles); durante esta adición, la evolución de HCl enfría la mezcla y por ello se requiere calor considerable para mantener la mezcla a 15-25°C. Se calienta la solución a la temperatura de reflujo, durante unos 25 minutos, y se mantiene bajo condiciones de reflujo suaves (41-44°C) durante 15 minutos.

10. La solución roja turbia se enfría a 30°C bajo nitrógeno y se concentra en vacío en baño de agua, a 50°C, hasta que ya no destila material por encima de 120 mm de presión; se deja que la temperatura interna se eleve a 45°C para la eliminación de las últimas trazas de cloruro de acetilo, cloruro de tionilo, HCl, SO₂ y cloruro metilénico. El residuo líquido se lava dos veces con hexano (250 cc) bajo nitrógeno, agitando bien cada vez, permitiendo la sedimentación y la separación de la capa superior de hexano mediante succión.

15. Se mezcla el residuo con benceno (350 cc) y una pequeña cantidad de material alquitranoso es eliminada por decantación. Lo sobrenadante se adiciona, con agitación bajo nitrógeno,

20. a la 2-amino-5-clorobenzofenona (195 g, 0,84 moles) en benceno (550 cc) a 15-18°C. El calor de la reacción es tal que la mezcla se enfría en un baño de hielo, particularmente durante los primeros dos tercios de la adición, la cual precisa 10 minutos. Si la cristalización no se ha iniciado cuando ha sido completada la adición, la mezcla se combina con 2- $\sqrt{2}$ -(N-acetoxiacetamido)-acetamido- $\sqrt{7}$ -5-clorobenzofenona para inducir a la cristalización dentro de 5 minutos. Después de agitar la mezcla, a 15-18°C, durante 1½ horas, se añade acetato

25.

327410



- sódico anhidro (105 g) y la mezcla se agita, a 18 - 25°C, durante la noche. Se enfría luego la mezcla a 8-10°C y se agita durante a lo menos una hora, tras cuyo tiempo el material coloreado canela pálido se elimina mediante filtración y se lava con etanol frío (150 cc). Se lava luego el sólido mediante agitación con etanol (480 cc), durante 10 minutos a 20-25°C, seguido por filtración. El residuo se lava nuevamente mediante agitación en agua (150 cc), durante 10 minutos, a 15-25°C, para eliminar el cloruro y el acetato sódico. La filtración y secado del producto en vacío, a 35-40°C, produce la 2-(2-(N-acetoxiacetamido)-acetamido)-5-clorobenzofenona (188 g).
- 5.
- 10.

327410



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran como no divulgadas ni practicadas en España las siguientes reivindicaciones:

1. Un procedimiento para la preparación de un agente 2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acetilante, caracterizado porque un agente hidroxiamino-acetilante, por ejemplo ácido hidroxiamino-acético, se acila para formar un ácido 2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acético, y, si se desea, un ácido 2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acético producido, se convierte en otro agente 2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acetilante correspondiente y después de esto, si se desea, el agente 2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acetilante de cualquiera de las fases se hace reaccionar con una 2-aminofenil-aril-cetona para dar la 2-[2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acetamido]-fenil-aril-cetona correspondiente.
5. 2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acetilante, caracterizado porque un agente hidroxiamino-acetilante, por ejemplo ácido hidroxiamino-acético, se acila para formar un ácido 2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acético, y, si se desea, un ácido 2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acético producido, se convierte en otro agente 2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acetilante correspondiente y después de esto, si se desea, el agente 2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acetilante de cualquiera de las fases se hace reaccionar con una 2-aminofenil-aril-cetona para dar la 2-[2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acetamido]-fenil-aril-cetona correspondiente.
10. 2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acetilante correspondiente y después de esto, si se desea, el agente 2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acetilante de cualquiera de las fases se hace reaccionar con una 2-aminofenil-aril-cetona para dar la 2-[2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acetamido]-fenil-aril-cetona correspondiente.
15. 2. Un procedimiento, según la reivindicación 1, para la preparación de un ácido 2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acético, caracterizado porque la acilación se realiza en presencia de un exceso del ácido correspondiente al agente acilante.
20. 3. Un procedimiento, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para la preparación de un agente 2-(N-acetoxi-N-acetamido)-acetilante, caracterizado porque el ácido hidroxiamino-acético se acila con anhídrido acético, un haluro acetílico, acetato o ceteno isopropenílico.

327410



4. Un procedimiento, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque un ácido 2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acético una vez producido se convierte en el haluro acetílico correspondiente mediante reacción con un agente halogenante.

5. Un procedimiento para la preparación de un agente 2-(N-aciloxi-N-acilamido)-acetilante.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 1 de Junio de 1966

p. a.

JAIME ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ