

RAN 4008/88



333658

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ALFA-OXIMAS DE BENZOFENONA"  
a favor de la firma suiza F. HOFMANN-LA ROCHE Y CIE. S.A.,  
residente en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento nuevo y mejorado para la preparación de derivados de benzofenona. Más particularmente, este invento se refiere a un procedimiento nuevo y mejorado para convertir una beta-oxima de una

5. 2-aminobenzofenona en una alfa-oxima de una 2-aminobenzofenona. Dichas alfa-oximas tienen creciente importancia en vista de su aptitud, recientemente descubierta, para ser transformadas, por un procedimiento sencillo que implica una cantidad mínima de pasos, en 3-hidroxi-5-aril-1,4-benzodiazepin-2-onas de

10. valor medicinal.

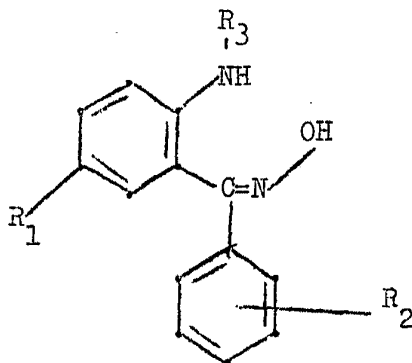


Puede prepararse oximas de 2-aminobenzofenonas condensando, por ejemplo, una anilina o-substituida con un haluro de benzoilo, de modo convencional y utilizando cloruro de zinc como catalizador, para preparar asi una 2-aminobenzofenona, y haciendo reaccionar luego la cetona asi formada con hidroxilamina, para obtener la oxima buscada.

De las técnicas preparatorias citadas antes resultan dos formas de oxima, a saber: la forma sin (alfa) y la forma anti (beta). Estas formas pueden ilustrarse estructuralmente como sigue:

forma alfa

15.



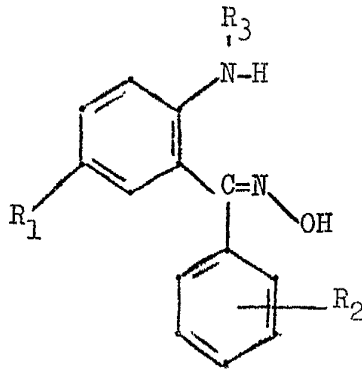
20.

sin con respecto al grupo fenílico amino-substituido.



forma beta

5.



II

10.

anti con respecto al grupo  
fenílico amino-sustituído,

15.

donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el mismo significado  
que antes,

La alfa-oxima de la estructura I anterior es el  
producto principal formando por las técnicas preparatorias que  
se han descrito aquí en términos generales. Sin embargo,  
cuando se hace reaccionar una 2-aminobenzofenona con hidro-  
xilamina se forman también cantidades importantes de la for-  
ma beta. La cristalización con éter de petróleo o benceno, por  
ejemplo, separa la alfa-oxima de la fórmula I, Pero, por  
otra parte, para separar la forma beta de la oxima de la fór-  
mula II anterior disgregándola de la preparación obtenida se re-  
quieran procedimientos de separación tediosos y entretenidos.  
Así pues, dado que la conversión específica e inesperada,

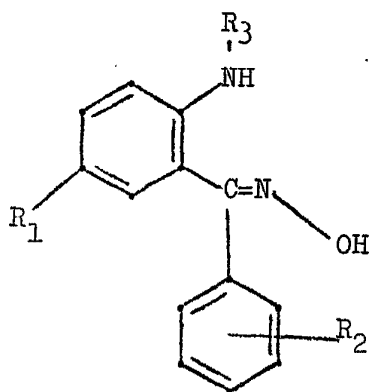
20.



recientemente descubierta, de la alfa-oxima de una 2-haloacetamidobenzofenona en una 3-hidroxi-5-fenil-1,4-benzodiazepina ha despertado creciente interés por la alfa-oxima de benzofenona de que se prepara la oxima de alfa-halocetamidobenzofenona, es de fácil evidencia la deseabilidad de aumentar el rendimiento de una alfa-oxima de 2-aminobenzofenona resultante de la reacción de una 2-aminobenzofenona con hidroxilamina.

El procedimiento de este invento comprende calentar una beta-oxima de una 2-aminobenzofenona de la configuración estructural

15.



II

20.

en la que  $R_1$  representa hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, nitro o trifluorometil;  $R_2$  representa hidrógeno o halógeno; y  $R_3$  representa hidrógeno o alquilo inferior,



en presencia de un hidrocarburo aromático halogenado o xileno, como medio disolvente.

- La conversión descrita antes puede efectuarse con aislamiento o sin aislamiento de una beta-oxima de 2-aminobenzofenona de la fórmula II anterior del medio reaccional en que se la ha preparado. Así, puede aislarse del medio reaccional en que se la ha preparado una beta-oxima de 2-aminobenzofenona y convertirla luego en la alfa-oxima de la manera que aquí se describe. Alternativamente, la conversión puede llevarse a cabo utilizando un producto bruto que contenga una mezcla de la alfa-oxima de la fórmula I anterior y la beta-oxima de la fórmula II anterior.

- En un aspecto operativo ventajoso de este invento, la reacción se lleva a cabo convenientemente más o menos a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. De preferencia, se utiliza como medio disolvente para efectuar la conversión un hidrocarburo aromático halogenado, a ser posible un benceno halogenado y, para mayor ventaja, el clorobenceno.

- La expresión "alquilo inferior", tal como se la utiliza en toda esta exposición, se entiende que designa un grupo hidrocarburo saturado, de cadena recta o ramificada, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono en la cadena, tal como metilo, etilo y análogos. La expresión "halógeno" o similares, tal como aquí se emplea, se entiende que represen-



ta todas sus cuatro formas, o sea el cloro, el flúor, el bromo y el yodo, a menos que se indique otra cosa.

- Asi pues, como se desprende de lo anterior, con este invento se proporciona un procedimiento único y novedoso
5. para la fácil conversión de una beta-oxima de 2-aminobenzofenona en una alfa-oxima de 2-aminobenzofenona, utilizando un medio disolvente de asequibilidad conveniente. Este procedimiento sencillo suministra un recurso cómodo para aumentar el rendimiento de alfa-oximas de la fórmula I anterior, que
10. son importantes, como se ha señalado antes, para preparar 3-hidroxi-5-fenil-1,4-benzodiazepin-2-onas de valor medicinal.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, de este invento. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

15. EJEMPLO 1

- Se someten a reflujo por un período de 6 horas
- 5 gramos de beta-oxima de 2-amino-5-clorobenzofenona y 25 cc de clorobenceno y transcurrido dicho tiempo se obtiene una solución de color amarillo brillante. Templando ésta, se
20. forma una materia sólida, que es aislada en forma de cristales blancos, de punto de fusión 170-172°. y que resulta ser la alfa-oxima de 2-amino-5-clorobenzofenona.



EJEMPLO 2

A 3,5 moles de cloruro de benzoilo, calentados a 120°, se añaden cuidadosamente, agitando, 1,4 moles de p-cloroanilina. Luego se calienta a 180-220° la mezcla resultante y se agregan a ésta 230 gramos de cloruro de zinc. Se aumenta la temperatura gradualmente hasta 225° y se la mantiene a este nivel hasta que ha cesado el desprendimiento de cloruro de hidrógeno (al cabo de 1 a 2 horas). Después de enfriar hasta 120°, se añade agua con precaución y se somete la mezcla a agitación y calentamiento en reflujo. Se decanta la capa de agua caliente y se repite esta operación dos veces más. La masa de color pardo, insoluble en agua, que queda después de dichas decantaciones se disuelve en una mezcla hirviente de 350 cc de agua, 500 cc de ácido acético y 650 cc de ácido sulfurico concentrado. Se somete la solución resultante a reflujo durante 17 horas y, después de enfriarla, se la vierte en una gran cantidad de agua helada. La mezcla así enfriada se extrae con éter y la solución etérea se lava con un exceso de álcali, se seca y se concentra hasta volumen reducido. Después de recristalización en éter de petróleo, se obtiene 2-amino-5-clorobenzofenona.

Se somete a reflujo y agitación durante 22 horas una mezcla de 200 g de 2-amino-5-clorobenzofenona, 100 g de clorhidrato de hidroxilamina y 1 litro de alcohol. Luego se concentra en vacío, hasta volumen reducido, la mezcla, que



contiene alfa-oxima de 2-amino-5-clorobenzofenona y beta-oxima de 2-amino-5-clorobenzofenona.

10 gramos de la mezcla así preparada y 100 cc de clorobenceno se someten a reflujo durante una noche, y, después  
5. del enfriamiento, se obtiene la alfa-oxima de 2-amino-5-clorobenzofenona.

### EJEMPLO 3

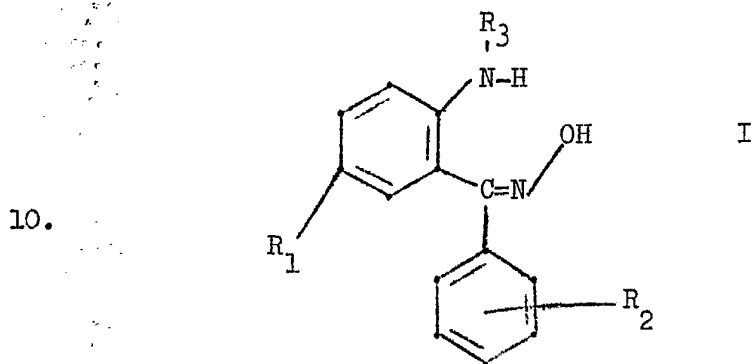
Se añaden a 30 cc de xileno 3 g de beta-oxima de 2-amino-5-clorobenzofenona. El medio reaccional resultante  
10. se somete a reflujo durante 20 horas. Se obtiene una solución de color amarillo claro, que al ser templada forma una materia sólida cristalina y blanca, la cual resulta ser la alfa-oxima de 2-amino-5-clorobenzofenona.



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 509.408 del 23 de Noviembre de 1965.

5. 1. Un procedimiento para preparar alfa-oximas de benzofenona de la configuración estructural



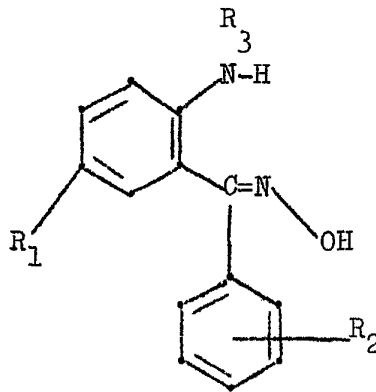
15. en la que  $R_1$  representa hidrógeno, alquilo inferior,



halógeno, nitro o trifluorometilo;  $R_2$  representa hidrógeno o halógeno; y  $R_3$  representa hidrógeno o alquilo inferior,

a partir de una beta-oxima de 2-aminobenzofenona de la configuración estructural.

10.



II

15.

en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el mismo significado que antes,

caracterizado porque comprende calentar la beta-oxima últimamente citada, de la fórmula II anterior, en presencia de un hidrocarburo aromático halogenado o xileno, como medio

20. disolvente.



2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que  $R_1$  es halógeno, mientras  $R_2$  y  $R_3$  son ambos hidrógeno.

5. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado en que  $R_1$  es cloro.

4. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado en que el medio en virtud del cual se suministra la beta-oxima a la zona de reacción es una mezcla bruta que contiene tanto la beta-oxima de la fórmula II anterior como la alfa-oxima de la fórmula I anterior.

5. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que el medio disolvente utilizado es el clorobenceno.

15. 6. Un procedimiento para preparar alfa-oximas de benzofenona.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 22 de Noviembre de 1966  
p.º.

JAIMÉ ISERN

E. P.

Firmado: ROQUE SANZ HERNANDEZ