

PATENTE DE INVENCION

Casa 600-6178/I

37/AU/LK

359661



*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

X Procedimiento para la obtención de  
o-isopropilaminobenzofenonas.

==..==..==..==..==..==..==..==..==..==

*Solicitante* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

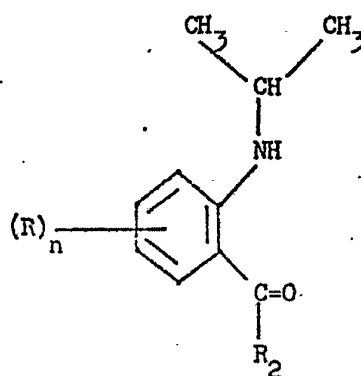
==..==..==..==..==..==..==..==..==..==

Esta invención se relaciona con un procedimiento mejorado para la preparación de las o-isopropilaminobenzofenonas.



La preparación de o-alquilaminobenzofenonas se ha realizado hasta ahora tosilando primero o-aminobenzofenona, alquilando el inter-  
mediario tosilado resultante y separando luego el grupo tosilo pro-  
tector mediante hidrólisis. Mientras que este procedimiento es adecua-  
do para la preparación de o-alquilaminobenzofenonas, en las que la  
mitad alquilo es un alquilo de cadena recta, no es particularmente  
adecuado para la preparación de aquellos compuestos, en los que  
la mitad alquilo es una cadena ramificada y la ramificación se en-  
cuentra en el átomo de carbono ligado directamente al átomo de  
nitrógeno del anillo, ya que se reduce considerablemente el rendi-  
miento del producto deseado debido a un impedimento estérico.

De acuerdo con la presente invención se proporciona un pro-  
cedimiento según el cual pueden obtenerse o-isopropilaminobenzofenonas  
con facilidad en una sola etapa y con excelentes rendimientos, cuyo  
procedimiento se caracteriza porque se obtienen compuestos de  
fórmula I,



I



20 FEB 1970

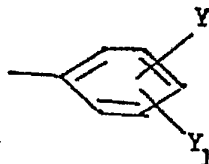
en la que R significa un átomo de flúor, bromo o cloro, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo nitro o un grupo trifluorometilo, o un radical alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono,

5

n representa 0, 1 o 2, con la condición de que cuando n es 2, cada una de las R's, que pueden ser iguales o diferentes, significa un radical alquilo o alcoxi o un átomo de halógeno arriba indicado, y

10

R<sub>2</sub> significa un radical fenilo o un radical fenilo substituido de fórmula II,



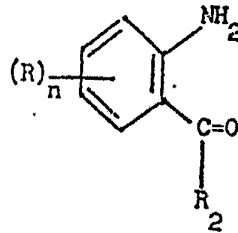
II-

en la que Y significa un átomo de flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo, e

15

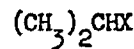
Y<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

mediante reacción de una o-aminobenzofenona de fórmula III,



III

en la que R, n y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados,  
 con un compuesto de fórmula IV,



IV

en la que X significa un átomo de bromo o yodo.

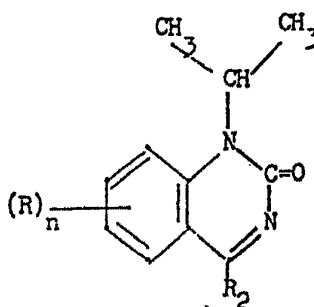
En este procedimiento, el compuesto de fórmula IV preferen-  
 5 temente es yoduro isopropílico. Es deseable que la reacción se efectúe  
 en presencia de una base inorgánica como agente ligador de ácidos, por  
 ejemplo un carbonato de metal alcalino tal como el carbonato de sodio,  
 con el fin de recoger el haluro de hidrógeno liberado durante la re-  
 acción. Si se desea, puede efectuarse la reacción en un disol-  
 10 vente orgánico inerte adecuado, por ejemplo dioxano, benceno y tolueno.  
 Sin embargo, no es necesario usar un disolvente, ya que también puede  
 usarse con este fin un exceso del haluro isopropílico de fórmula IV.  
 La reacción se efectúa convenientemente a temperaturas elevadas. Es  
 deseable que la reacción se efectúe a una temperatura de aprox. 60° a  
 15 aprox. 100°C. La reacción se efectúa preferentemente a la temperatura  
 de reflujo del sistema. Sin embargo, la temperatura particular que se  
 use no es crítica y también pueden usarse temperaturas algo más bajas  
 o más altas y presiones más elevadas.



Deberá tenerse presente que la reacción tiene lugar in-  
dependientemente de los sustituyentes particulares que están ligados  
a los anillos fenilo. Por lo tanto, aunque el procedimiento de la in-  
vención se ilustra específicamente en los Ejemplos con respecto a  
5 ciertos sustituyentes ligados a uno o a ambos anillos fenilo, éste  
puede, sin embargo, usarse para la preparación de todos los compuestos  
incluidos en el alcance de la invención.

Varias de las o-aminobenzofenonas (III) usadas como materia-  
les iniciales en el procedimiento de esta invención son conocidas y  
10 pueden prepararse en la forma descrita en la literatura. Las demás que  
no hayan sido descritas específicamente en la literatura, pueden pre-  
pararse fácilmente de materiales disponibles en forma análoga.

Los compuestos de fórmula I son útiles como intermediarios,  
particularmente para la preparación de las 1-isopropil-4-aril-2(1H)-  
15 quinazolinonas correspondientes de fórmula V,



V

en la que R, n y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados,  
compuestos que son farmacológicamente activos y particularmente  
tienen actividad anti-inflamatoria.



Los compuestos de fórmula V pueden obtenerse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con un carbamato alquílico inferior ( $C_1-C_5$ ) en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada, es decir, por lo menos a  $140^{\circ}C$ , preferentemente 5 de  $160$  a  $200^{\circ}C$ , siendo el ácido de Lewis preferido el cloruro de cinc y siendo el carbamato preferido el carbamato etílico. Si se desea puede efectuarse la reacción en presencia de un disolvente orgánico inerte, adecuado. Sin embargo, no es necesario usar un 10 disolvente, ya que puede usarse con este fin un exceso del carbamato.

Los Ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la invención.



EJEMPLO 1: o-isopropilaminobenzofenona.

Una mezcla de 20 g de o-aminobenzofenona, 10 g de carbonato de sodio y 50 cc de yoduro isopropílico se calienta al reflujo con agitación durante 5 días. El exceso de yoduro isopropílico se separa luego mediante evaporación en un vacío, y el residuo resultante se extrae con 200 cc de benceno. El extracto de benceno se filtra luego, se lava 2 veces con 100 cc de agua cada vez, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora hasta sequedad en un vacío con el fin de obtener o-isopropilaminobenzofenona en forma de aceite.

10 EJEMPLO 2: 5-cloro-2-isopropilaminobenzofenona.

Una mezcla de 10 g de 5-cloro-2-aminobenzofenona, 5 g de carbonato sódico y 30 cc de yoduro isopropílico se calienta al reflujo con agitación durante 2 días y medio. El exceso de yoduro isopropílico se separa luego mediante evaporación en un vacío, y el residuo resultante se extrae con 200 cc de benceno. Luego el extracto de benceno se filtra, se lava 2 veces con 100 cc de agua cada vez, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora hasta sequedad en un vacío con el fin de obtener 5-cloro-2-isopropilaminobenzofenona en forma de aceite.

20 EJEMPLO 3: 2-isopropilamino-4'-metilbenzofenona.

Una mezcla de 5 g de 2-amino-4'-metilbenzofenona, 5 g de carbonato sódico y 20 cc de yoduro isopropílico se calienta al reflujo con agitación durante 5 días. Luego se separa el exceso de yoduro isopropílico mediante evaporación en un vacío, y se extrae el residuo resultante con 200 cc de benceno. A continuación el extracto de benceno



se filtra, se lava 2 veces con 100 cc de agua cada vez, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora hasta sequedad en un vacío para dar 2-isopropilamino-4'-metilbenzofenona en forma de aceite.

5 Un procedimiento que difiere ligeramente con respecto al detalle experimental es como sigue:

Una mezcla de 9,5 g de 2-amino-4'-metilbenzofenona, 10 g de carbonato sódico y 30 cc de yoduro isopropílico se calienta al reflujo durante 5 días, se vierte sobre 200 cc de agua helada y se extrae 3 veces con 100 cc de acetato etílico. La fase orgánica se separa,  
10 se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora hasta sequedad en un vacío para dar 10 g de una mezcla de reacción en forma de aceite bruto, el que se purifica mediante cromatografía de columna usando gel de sílice con benceno como eluyente, para dar un aceite amarillo puro de 2-isopropilamino-4'-metilbenzofenona.

15 EJEMPLO 4: 4,5-dimetil-2-isopropilaminobenzofenona.

Una mezcla de 9,5 g de 2-amino-4,5-dimetilbenzofenona, 5 g de carbonato sódico y 30 cc de yoduro isopropílico se calienta al reflujo con agitación durante 20 horas. El exceso de yoduro isopropílico se separa luego mediante evaporación en un vacío, y el residuo resultante se extrae con 200 cc de benceno. A continuación se,  
20 filtra el extracto de benceno, se lava 2 veces con 100 cc de agua cada vez, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora hasta sequedad en un vacío para dar 4,5-dimetil-2-isopropilaminobenzofenona en forma de aceite, el que se purifica adicionalmente  
25 mediante cromatografía sobre una columna de óxido de aluminio.



Un procedimiento que difiere ligeramente con respecto al detalle experimental es como sigue:

Una mezcla de 9,5 g de 4,5-dimetil-2-aminobenzofenona, 10 g de carbonato sódico y 30 cc de yoduro isopropílico se calienta al reflujo durante 20 horas, se vierte sobre 200 cc de agua helada y se extrae 3 veces con 100 cc de acetato etílico cada vez. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, y el filtrado se evapora hasta sequedad en un vacío para dar 10 g de una mezcla de reacción en forma de aceite bruto. El aceite se purifica mediante cromatografía de columna usando gel de sílice con benceno como eluyente, para dar un aceite amarillo puro de 4,5-dimetil-2-isopropilaminobenzofenona.

EJEMPLO 5: 2-isopropilamino-5-trifluorometilbenzofenona.

Una mezcla de 25 g de 2-amino-5-trifluorometilbenzofenona, 15 g de carbonato sódico y 100 cc de yoduro isopropílico se calienta al reflujo con agitación durante 4 días. A continuación se separa el exceso de yoduro isopropílico mediante evaporación en un vacío, y se extrae el residuo resultante con 200 cc de benceno. Luego se filtra el extracto de benceno, se lava 2 veces con 100 cc de agua cada vez, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora hasta sequedad en un vacío para dar 2-isopropilamino-5-trifluorometilbenzofenona en forma de aceite. El aceite se cristaliza de etanol frío para dar un producto con un P.F. de 68-70°C.



EJEMPLO 6: 5-metil-2-isopropilaminobenzofenona.

Procediendo en forma análoga a la indicada en el Ejemplo 4 (segundo procedimiento) y usando cantidades equivalentes, se calienta al reflujo durante 4 días 5-metil-2-aminobenzofenona en mezcla con carbonato sódico y yoduro isopropílico. Completando el procedimiento en la forma indicada en el Ejemplo 4 (segundo procedimiento), se obtiene un aceite amarillo puro de 5-metil-2-isopropilaminobenzofenona.

EJEMPLO 7: 4-cloro-2-isopropilaminobenzofenona.

Usando cantidades equivalentes y procediendo en forma análoga a la indicada en el Ejemplo 4 (segundo procedimiento), con la excepción de que se efectúa el calentamiento al reflujo durante un período de 4 días, se hace reaccionar 4-cloro-2-aminobenzofenona para dar de la cromatografía de columna un aceite amarillo purificado de 4-cloro-2-isopropilaminobenzofenona.

EJEMPLO 8: 4,5-dimetoxi-2-isopropilaminobenzofenona.

Usando cantidades equivalentes, se hace reaccionar 4,5-dimetoxi-2-aminobenzofenona de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4 (segundo procedimiento), con la excepción de que se efectúa el calentamiento al reflujo durante un período de 2 días y medio. El producto obtenido de la cromatografía de columna es un aceite amarillo purificado de 4,5-dimetoxi-2-isopropilaminobenzofenona.

EJEMPLO 9: 4-metil-2-isopropilaminobenzofenona.

Una mezcla de 7 g de 4-metil-2-aminobenzofenona, 6,35 g de carbonato sódico y 18,8 cc de 2-yodopropano se agita y se calienta al reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción enfriada se diluye



luego con 200 cc de benceno y se lava 2 veces con agua y 2 veces con salmuera. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra en un vacío para separar virtualmente todo el benceno. El aceite amarillo resultante se disuelve en aprox. 10 cc de cloruro metilénico y se somete a cromatografía de columna usando alúmina (aprox. 400 g) y cloruro metilénico como eluyente para proporcionar una primera fracción, la que al ser concentrada en un vacío para separar el cloruro metilénico proporciona un aceite amarillo de 4-metil-2-isopropilaminobenzofenona.

10 EJEMPLO 10: 4-metoxi-2-isopropilaminobenzofenona.

Una mezcla de 9 g de 2-amino-4-metoxibenzofenona, 15 g de carbonato potásico anhidro y 40 cc de 2-yodopropano se calienta al reflujo durante 4 días. La mezcla de reacción enfriada se diluye luego con 200 cc de benceno y se lava 2 veces con agua y 2 veces con salmuera. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra en un vacío para separar virtualmente todo el benceno. El aceite resultante se disuelve en aprox. 10 cc de cloruro metilénico y se somete a cromatografía de columna usando alúmina (aprox. 400 g) y cloruro metilénico como eluyente para dar una primera fracción, la que al ser concentrada en un vacío para separar el cloruro metilénico, produce un aceite de 4-metoxi-2-isopropilaminobenzofenona.

20 EJEMPLO 11: 3,5-dimetil-2-isopropilaminobenzofenona.

Una mezcla de 14,6 g de 2-amino-3,5-dimetilbenzofenona [preparada mediante reacciones conocidas de Sternbach et al.,



J.Org.Chem. 27, 3781 (1962)], 15 g de carbonato potásico anhidro y  
36 cc de 2-yodopropano se calienta al reflujo durante 4 días y luego  
se calienta durante 24 horas en un recipiente cerrado a una tempe-  
ratura de 160°C. La mezcla de reacción enfriada se diluye luego con  
5 200 cc de benceno y se lava 2 veces con agua y 2 veces con salmuera.  
La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se  
concentra en un vacío para separar virtualmente todo el benceno. El  
aceite resultante se disuelve en aprox. 10 cc de cloruro metilénico y  
se somete a cromatografía de columna usando alúmina (aprox. 400 g) y  
10 cloruro metilénico como eluyente con el fin de proporcionar una  
primera fracción, la que al ser concentrada en un vacío para separar  
el cloruro metilénico, produce un aceite un aceite de 3,5-dimetil-2-  
isopropilaminobenzofenona.

EJEMPLO 12: 4,6-dimetil-2-isopropilaminobenzofenona.

15 Una mezcla de 5 g de 2-amino-4,6-dimetilbenzofenona  
[preparada mediante reacciones conocidas de E.Ritchie, J.Proc.Roy.Soc.  
N.S.Wales 80, 33 (1946) y Chem.Abstracts 41, 3094(c) (1947)], 5 g de  
carbonato potásico anhidro y 20 cc de 2-yodopropano se calienta al  
reflujo durante 30 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluye  
20 luego con 200 cc de benceno y se lava 2 veces con agua y 2 veces con  
salmuera. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico  
anhidro y se concentra en un vacío para separar virtualmente todo el  
benceno. El aceite resultante se disuelve en aprox. 10 cc de cloruro  
metilénico. La solución resultante se diluye con pentano y se con-



centra en un vacío para cristalizar la 4,6-dimetil-2-isopropilamino-  
benzofenona con un P.F. de 87-88°C.

EJEMPLO 13: 2-isopropilamino-6-metilbenzofenona.

Una mezcla de 1,4 g de 2-amino-6-metilbenzofenona, 2 g  
5 de carbonato potásico anhidro y 20 cc de 2-yodopropano se calienta al  
reflujo durante 130 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluye  
luego con 200 cc de benceno y se lava 2 veces con agua y 2 veces con  
salmuera. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico  
anhidro y se concentra en un vacío con el fin de separar virtualmente  
10 todo el benceno. El aceite resultante se disuelve en aprox. 10 cc de  
cloruro metilénico y se somete a cromatografía de columna usando  
alúmina (aprox. 50 g) y cloruro metilénico como eluyente para dar una  
primera fracción, la que al ser concentrada en un vacío para separar  
el cloruro metilénico, produce un aceite de 2-isopropilamino-6-metil-  
15 benzofenona.

EJEMPLO 14:

Usando la reacción del Ejemplo 9 y los materiales  
iniciales de 2-amino-benzofenona apropiados en cantidades aprox.  
equivalentes, se obtienen:

- 20 4-etil-2-isopropilaminobenzofenona  
4,5-dicloro-2-isopropilaminobenzofenona  
4-metiltio-2-isopropilaminobenzofenona  
5-etil-2-isopropilaminobenzofenona  
4-metil-2-isopropilamino-4'-metilbenzofenona  
25 4-metil-2-isopropilamino-4'-metoxibenzofenona



EJEMPLO 15: 5-metiltio-2-isopropilaminobenzofenona.

Procediendo en forma análoga a la indicada en el Ejemplo 4 (segundo procedimiento), arriba indicado, se hace reaccionar 5-metiltio-2-aminobenzofenona para obtener después de la purificación un aceite amarillo de 5-metiltio-2-isopropilamino-  
5 benzofenona.

EJEMPLO 16: 4-cloro-2-isopropilamino-5-metilbenzofenona.

Etapa A: 2-amino-4-cloro-5-metilbenzofenona.

Se añade un total de 57 g de 3-cloro-4-metilanilina en pequeñas porciones en el transcurso de media hora a una temperatura  
10 de 110°C a 142 g de cloruro benzóico. La mezcla resultante se calienta hasta una temperatura de 180°C y se le añaden 140 g de cloruro de cinc en porciones divididas en el transcurso de 1 hora, y luego se sigue calentando a una temperatura de 225-230°C durante  
15 1 hora y media. La mezcla resultante se enfría a una temperatura de 120-130°C, y se le añade una mezcla de 150 cc de ácido acético, 100 cc de agua y 150 cc de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla resultante se calienta luego al reflujo durante 3 horas, se vierte sobre 2 litros de hielo y agua y se extrae 3 veces, cada vez con 300 cc de cloruro  
20 metilénico. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato

28 FEB 1964



600-6178/I

sódico anhidro, se filtran y se concentran en un vacío. El residuo  
aceitoso resultante se distribuye entre un sistema líquido com-  
puesto de 500 cc de hidróxido sódico 2 normal y 300 cc de cloruro  
metilénico, y la fase orgánica se lava con agua, luego con salmuera,  
5 se seca, se filtra y se evapora en un vacío con el fin de obtener un  
material bruto, el que se purifica mediante cristalización de éter  
dietílico/pentano (1:2) para dar 2-amino-4-cloro-5-metilbenzofenona  
con un P.F. de 95-96°C.

Etapa B: 4-cloro-2-isopropilamino-5-metilbenzofenona.

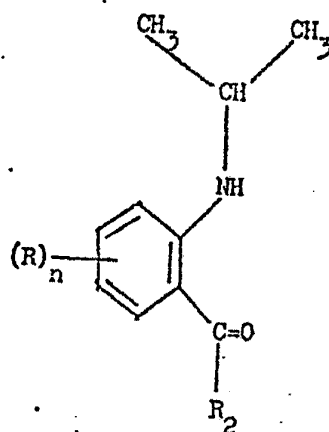
10 Una mezcla de 22 g de 2-amino-4-cloro-5-metilbenzofenona  
obtenida de la Etapa A arriba indicada, 20 g de carbonato sódico y  
60 cc de 2-yodopropano se calienta al reflujo durante 120 horas. La  
mezcla de reacción enfriada se diluye luego con 300 cc de cloruro  
metilénico y se extrae 2 veces con 100 cc de agua cada vez. La fase  
15 orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y  
se evapora en un vacío con el fin de separar el disolvente. El aceite  
resultante se disuelve en una cantidad pequeña de cloruro metilénico y  
se somete a cromatografía de columna usando alúmina y cloruro  
metilénico como eluyente, con el fin de proporcionar una primera  
20 fracción que al ser concentrada en un vacío con el fin de separar el  
cloruro metilénico produce un aceite de color naranja de  
4-cloro-2-isopropilamino-5-metilbenzofenona.



N O T A

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de patente presentadas en Norteamérica con los números 679.201 de 30 de Octubre de 1967, 707.932 de 26 de Febrero de 1967, 741.804 de 1 de Julio de 1968 y Suiza número 14924/68 de 7 de Octubre de 1968, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE O-ISOPROPILAMINO BENZOFENONAS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de o-isopropilaminobenzofenonas de fórmula I,

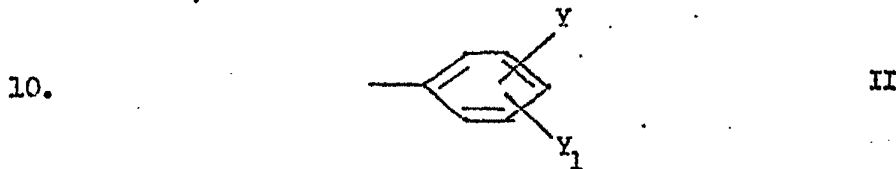


30. en la que R significa un átomo de flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alco

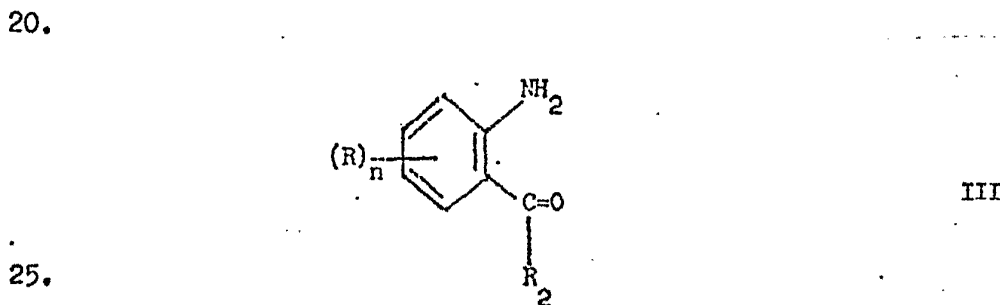


xi de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo nitro o un grupo trifluorometilo, o un radical alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, n representa 0, 1 o 2, con la condición de que cuando n es 2, cada una de las R's, que pueden ser igua

- 5. les o diferentes, significa un radical alquilo o alcoxi o un átomo de halógeno arriba indicado, y  $R_2$  significa un radical fenilo o un radical fenilo substituido de fórmula II,



- 15. en la que Y significa un átomo de flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo, e  $Y_1$  significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar una o-aminobenzenofenona de fórmula III,



en la que R, n y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula IV,

- 30.  $(CH_3)_2CHX$  IV

20 FEB



en la que X significa un átomo de bromo o yodo, preferentemente un átomo de yodo, la reacción preferentemente efectuándose a una temperatura de 60° a 100°C en presencia de una base orgánica.

5. 2.- Procedimiento para la obtención de o-isopropilaminobenzofenonas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 1975  
SANDOZ, A.G.