

SECCION TECNICA
CLASE <u>e07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>e</u> <u>K</u>

PATENTE DE INVENCIÓN

Ref: Case 600-6220/VI. 3700/MO/HD.

## Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de la  
2-isopropilamino-4-metilbenzofenonimina.

===== 379 158

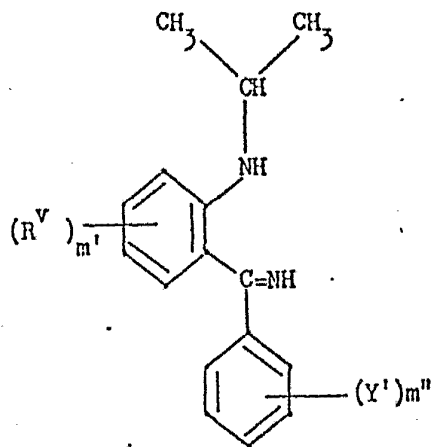
Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza.

=====

Esta invención se relaciona con derivados de  
la 2-isopropilamino-4-metilbenzofenonimina.

La presente invención proporciona un proce-  
dimiento para la producción de un compuesto de fór-

5. mula IIIc,



en donde  $R^V$  significa un átomo de flúor o cloro, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

$m'$  significa 0, 1 o 2, con la condición de que cuando

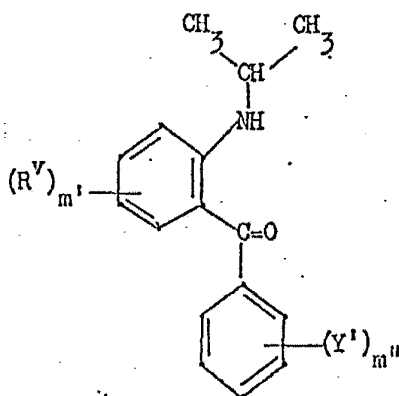
$m'$  es 2, los radicales  $R^V$  pueden ser iguales o diferentes,

$Y^1$  significa un átomo de flúor o cloro, o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y

$m''$  significa 0, 1 o 2, con la condición de que cuando

$m''$  es 2, los radicales  $Y^1$  pueden ser iguales o diferentes,

10 caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula VIIa,



en donde  $R^V$ ,  $m^I$ ,  $Y^I$  y  $m^II$  tienen los significados arriba indicados, con amoníaco.

La reacción se efectúa convenientemente en un reactor sellado bajo condiciones anhidras y a una temperatura y presión elevada.

5 La temperatura de reacción es ventajosamente de 100° a 200°C, preferentemente 110° a 150°C. Puede usarse con ventaja en el procedimiento un catalizador tal como un ácido de Lewis, por ejemplo cloruro de cinc. La reacción se efectúa preferentemente usando un exceso de amoníaco como disolvente, aunque también puede emplearse un co-disolvente  
10 adecuado, por ejemplo dioxano.

Cuando se requiere, formas de base libre de los compuestos de fórmula  $IIIc$  pueden convertirse dentro de formas de sales de adición de ácido en forma usual, y también viceversa.

15 Los compuestos resultantes de fórmula  $IIIc$  pueden aislarse y purificarse en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula  $VIIa$  son conocidos o pueden prepararse en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante un método análogo al descrito en la Patente Belga No. 723,041, usando una o-amino-benzofenona apropiada y bromuro o yoduro de alquilo.

20 Los compuestos de fórmula  $IIIc$  poseen actividad farmacológica.

Los compuestos de fórmula IIIc particularmente tienen una actividad analgésica como lo indica la aplicación de presión sobre el pie inflamado por levadura de la rata (aplicación oral), y, por lo tanto, su uso está indicado como agentes analgésicos. Las dosificaciones diarias indicadas, adecuadas, fluctúan entre aprox. 300 miligramos y aprox. 2000 miligramos, aplicados preferentemente en dosis divididas de 75 mg a 1000 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparaciones de acción prolongada (retard).

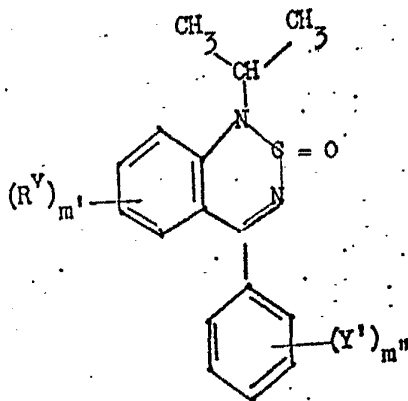
Los compuestos pueden usarse en mezcla con un soporte farmacéuticamente aceptable y otros adyuvantes usuales que se deseen, y pueden aplicarse oralmente por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones o soluciones, o parentéricamente por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables.

Entre las formas de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen, con fines de ilustración, los clorhidratos, fumaratos, maleatos, formiatos, acetatos, sulfonatos y malonatos. Las formas de sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula IIIc pueden producirse a partir de las formas de base libre correspondientes en forma de por sí conocida. A la inversa, las formas de base libre pueden obtenerse a partir de las formas de sal en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula IIIc pueden usarse en la forma de sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, las que posean el mismo orden de actividad como las formas de base libre.

En los compuestos de fórmula IIIc, cuando R<sup>V</sup> o Y<sup>I</sup> significa un radical alquilo o alcoxi, es preferente que los radicales alquilo o alcoxi contengan 1 a 3 y 1 a 2 átomos de carbono, respectivamente.

5 Los compuestos de fórmula IIIc también son útiles como intermediarios en la preparación de compuestos farmacéuticamente activos, tales como los de fórmula M,



M

en donde R<sup>V</sup>, Y<sup>I</sup>, m' y m'' tienen los significados arriba indicados.

El Ejemplo siguiente ilustra la invención.

EJEMPLO: 2-Isopropilamino-4-metilbenzofenonimina.

a) 4-Metil-2-isopropilaminobenzofenona.

Una mezcla de 7 g de 4-metil-2-aminobenzofenona, 6,35 g de carbonato de sodio y 18,8 cc de 2-yodopropano se agita y se calienta al reflujo durante 3 días. La mezcla de la 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 de sodio anhidro y se concentra en un vacío con el fin de separar substancialmente todo el benceno. El aceite amarillo resultante se disuelve en aprox. 10 cc de cloruro metilénico y se somete a cromatografía de columna empleando alúmina (aprox. 400 g) y cloruro metilénico como eluyente para dar una primera fracción, la que al ser concentrada en un vacío para eliminar el cloruro metilénico produce un aceite amarillo de 4-metil-2-isopropilaminobenzofenona.

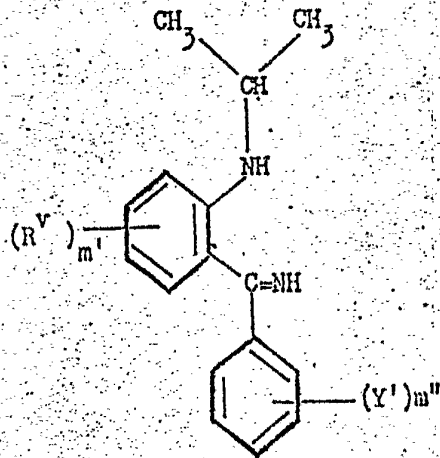
b) 2-Isopropilamino-4-metilbenzofenonimina.

Una mezcla de 2,0 g de 4-metil-2-isopropilaminobenzofenona, 15 cc de amoníaco anhidro (bajo contenido de humedad de aire condensado) y 20 mg de cloruro de cinc se calienta en un cilindro de acero inoxidable sellado a una temperatura de 110° a 120°C durante 3 días. El exceso de amoníaco se evapora de la mezcla resultante y el residuo se recrystaliza de etanol para obtener un aceite amarillo, bruto, de 2-isopropilamino-4-metilbenzofenonimina.

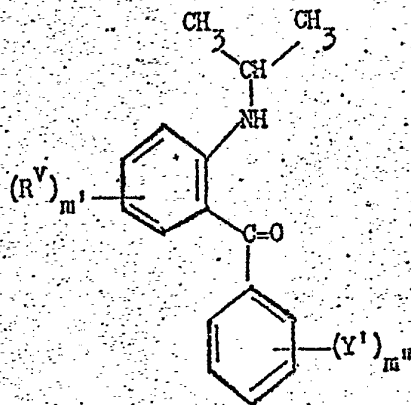
Este compuesto se trata en forma usual con ácido maleico para obtener el maleato de 2-isopropilamino-4-metilbenzofenonimina con un P.F. de 119° - 122°C.

- 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
10. se hace constar que el invento corresponde a ocho Solicitudes de Patente, presentada en Norteamérica, con fechas y bajo los números siguientes: 1 de julio de 1968, nº 741.806; 1 de julio de 1968, nº 741.807; 26 de diciembre de 1968, nº 787.252; 26 de diciembre de 1968, nº
15. 787.254; 15 de abril de 1969, nº 816.383; 25 de abril de 1969, nº 819.435; 25 de abril de 1969, nº 819.450; 25 de abril de 1969, nº 819.451; y una Solicitud de Patente presentada en Suiza, con fecha 12 de junio de 1969, bajo el número 8946/69; acogiéndose 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. 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA 2-ISOPROPILAMINO-4-METILBENZOFENONIMINA; caracterizándose por lo siguiente:
25. 1º.- Procedimiento para la obtención de derivados de la 2-isopropilamino-4-metilbenzofenonimina, de fórmula IIIc,



5. en donde  $R^V$  significa un átomo de flúor o cloro, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,  $m'$  significa 0, 1 o 2, con la condición de que cuando  $m'$  es 2, los radicales  $R^V$  pueden ser iguales o diferentes,  $Y'$  significa un átomo de flúor o cloro, o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y  $m''$  significa 0, 1 o 2, con la condición de que cuando  $m''$  es 2, los radicales  $Y'$  pueden ser iguales o diferentes, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula VIIa,
- 10.



en donde  $R^V$ ,  $m'$ ,  $Y'$  y  $m''$  tienen los significados arriba indicados, con amoniaco, preferentemente bajo condiciones anhidras, de preferencia a una temperatura de  $110^\circ$  a  $150^\circ C$ , y convenientemente en presencia de un catalizador de un ácido de Lewis, por ejemplo cloruro de cinc.

5.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de derivados de la 2-isopropilamino-4-metilbenzofenonimina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria,

10.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

SANDOZ A.G.

14 OCT. 1972

L. GOMEZ ACEBO Y MODER  
J. G. Espada

POOR  
QUALITY