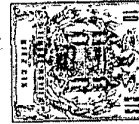


414706



PATENTE DE INVENCION

Ref. 2941-I.

Int. Cl. C07C//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
BENZOFENONA

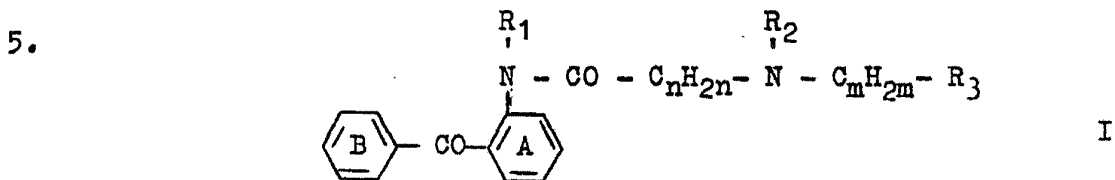
Solicitante: CASSELLA FARBWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT, entidad
alemana, residente en 6000 Frankfurt (Main)-Fechenheim,
República Federal Alemana.

414706



- 1 -

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados, farmacológicamente valiosos, de benzofenona, de fórmula general I



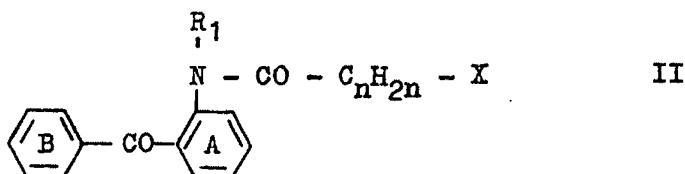
10. y de sus sales de adición de ácido, donde R_1 y R_2 significan hidrógeno o un resto alquilo saturado o insaturado con 1 a 4 átomos de carbono, R_3 significa el grupo $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOH}$ ó $-\text{COOMe}$, donde Me representa un catión de metal, n significa los números 1 ó 2 y m significa los números 1, 2 ó 3 y los núcleos A y B pueden estar sustituidos.
15. El núcleo A puede estar sustituido en la posición 5 preferentemente por halógeno, especialmente cloro, nitro, trifluormetilo, metilo, metoxi o metilmercapto y el núcleo B en la posición 2' por fluor o cloro. Los restos R_1 y R_2 significan preferentemente hidrógeno y el grupo metilo, además, R_2 puede significar también preferentemente el grupo n-butilo.
20. Para el catión de metal Me se dá preferencia a los cationes de metal farmacológicamente compatibles, por ejemplo al ión de sodio, potasio, amonio o calcio.

25. Los compuestos de la fórmula general I se obtienen, según la presente invención si un derivado benzofenónico de fórmula



- 2 - 4,4706

mula general II



5.

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III



10.

significando en las fórmulas II y III X ó Y el resto R_2 y el restante X ó Y halógeno, preferentemente un átomo de bromo o cloro, bajo disociación de H-Hal a un compuesto de fórmula general I.

15.

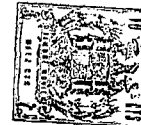
El hidrógeno halogenado disociado durante la reacción se lija convenientemente mediante adición de un aceptor de ácido. Como tal aceptor de ácido puede servir un exceso molar de la amina empleada para la reacción o, por ejemplo, trietilamina, dimetilanilina, carbonato potásico o sódico, o bicarbonato sódico. El componente amina se puede emplear también en forma de una sal de adición de ácido. Para liberar la ami

20.

na a reaccionar se necesita entonces otro mol de trietilamina, etc. La reacción se efectúa en un disolvente adecuado, convenientemente a temperatura más elevada. Por lo general se efectúa la reacción a la temperatura de reflujo del disolvente empleado. Como disolventes entran especialmente en consideración

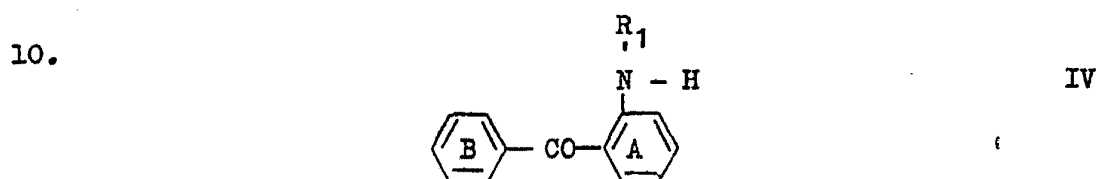
25.

los éteres tales como, por ejemplo, dioxano, los hidrocarburos,



tales como, por ejemplo, benceno, tolueno o xileno, o las cetonas, tales como, por ejemplo, la acetona o la metilisobutilcetona. Puede ser conveniente efectuar la reacción bajo atmósfera inerte, por ejemplo, bajo nitrógeno.

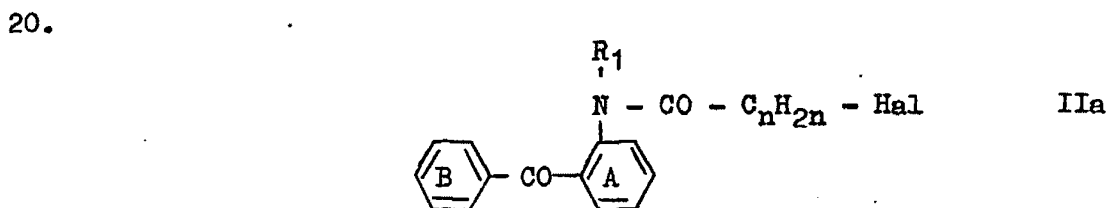
5. Los productos de partida de fórmula general II, en los cuales X significa un átomo de halógeno, se pueden obtener fácilmente, por ejemplo, de aminobenzofenona de fórmula general IV



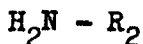
por reacción con un haluro halogenoacílico de fórmula general V



Los compuestos de partida de fórmula general II, en los cuales X significa el resto $\begin{matrix} \text{R}_2 \\ | \\ \text{N} - \text{CO} \\ | \\ \text{NH} \end{matrix}$ se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general IIa



25. con una amina de fórmula general VI



VI

5. La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura entre 5° y 50° con una duración de la reacción de pocas horas hasta varios días, ventajosamente en un disolvente adecuado.

10. Los compuestos obtenibles según la presente invención en los cuales R₃ significa el grupo carbometoxi o carboetoxi se pueden transformar por saponización en compuestos de la presente invención con R₃ = COOH o por amonólisis en compuestos de la presente invención con R₃ = CONH₂.

15. Los compuestos obtenibles según la presente invención, en los cuales R₃ significa COOH, se pueden transformar en forma conocida en las sales correspondientes COOMe.

Normalmente representan los compuestos obtenibles según la presente invención unas sustancias olefinosas que, en la forma usual, se pueden transformar en sales de adición de ácido cristalinas.

20. Los compuestos de fórmula general I y sus sales de aplicación farmacéutica se destacan por valiosas propiedades farmacológicas, especialmente por un destacado efecto amortiguador sobre el sistema nervioso central. Algunos de estos compuestos poseen también propiedades relajantes de los músculos e inhibitoras de la agresividad. Los compuestos de fórmu

25.



414706

la general I y sus sales de aplicación farmacéutica son, por lo tanto, valiosas sustancias medicinales que se pueden emplear como medicamentos tanto directamente como también en forma de sus sales farmacéuticamente compatibles.

5. Los preparados farmacéuticos se pueden fabricar, por ejemplo, como tabletas, supositorios, cápsulas, emulsiones o suspensiones, en forma en si conocida, mediante el empleo de excipientes farmacéuticos que no reaccionen con los compuestos. Como excipiente farmacéutico se puede emplear cualquier sustancia adecuada para el fin previsto, por ejemplo, talco, fécula, aceites vegetales, vaselina, etc. En caso dado, los preparados farmacéuticos pueden contener además otras sustancias terapéuticamente activas.
- 10.

15. La comprobación farmacológica del efecto amortiguador del sistema central (sedante) se efectuó a base del ensayo trepador con ratones albinos descrito por P.K. KNEIP: Arch. int. pharmacodyn 126, 238 (1960) y R. DOMENJOZ y W.THEOBALD: Arch. int. pharmacodyn 120, 450 (1959).

20. En la tabla a continuación se han resumido los resultados de los ensayos farmacológicos efectuados. En la última columna de la tabla se indica bajo del enunciado "Efecto inhibidor central en %" el porcentaje de los animales de ensayo que ya no inician el trabajo de trepar normalmente efectuado con ganas.



Preparado	LD50 g/kg raton	Dosis mg/kg p.o.	Efecto inhi- bidor cen- tral en %
2-(5-ciano-N,4-dimetil-3-aza-pentanamido)-5-cloro-benzofenona	0,315 i.p.	8	50
2-(5-ciano-3-aza-hexanamido)-5-cloro-benzofenona	0,6 i.p.	8	50
2-(5-ciano-N,3-dimetil-3-aza-hexanamido)-5-nitro-benzofenona	1,1 p.o. 0,48 i.p.	10	60
2-(5-ciano-N,4-dimetil-3-aza-pentanamido)-benzofenona	0,32 i.p.	8	70
2-(5-ciano-3-etil-3-aza-pentanamido)-2,5-dicloro-benzofenona	0,63 i.p.	8	60
2-(5-ciano-N-metil-3-n-butyl-3-aza-pentanamido)-5-cloro-benzofenona	0,36 i.p.	8	80
2-(5-ciano-N-metil-3-n-butyl-3-aza-pentanamido)-5-nitro-benzofenona	0,68 i.p.	8	50
2-(5-ciano-N,4-dimetil-3-aza-pentanamido)-5-metoxi-benzofenona	0,25 i.p.	8	60
2-(5-ciano-N,4-dimetil-3-aza-pentanamido)-5-metil-benzofenona	0,3 i.p.	8	70
2-(4-ciano-N-metil-3-aza-butanamido)-5-cloro-benzofenona	0,17 i.p.	8	60



- 7 -

414706

Preparado	LD ₅₀ g/kg ratón	Dosis mg/kg p.o.	Efecto in- hibidor central en %
2-(5-ciano-N,3-dimetil-3- aza-pentanamido)-5-cloro- -benzofenona	0,24 i.p.	8	50
2-(5-ciano-N,3,4-trimetil- 3-aza-pentanamido)-5-clo- ro-benzofenona	0,32 i.p.	9	50
2-(5-ciano-N,3-dimetil-3- aza-pentanamido)-5-nitro- -benzofenona	>1,0 p.o.	10	50
2-(5-ciano-4-metil-3-aza- -pentanamido)-benzofenona	>1,0 p.o.	10	50
2-(6-ciano-3-metil-3-aza- -hexanamido)-5-cloro-ben- zofenona		8	60
2-(5-ciano-N-metil-3-aza- -pentanamido)-5-metoxi- -benzofenona		8	50
2-(5-ciano-N-metil-3-aza- -pentanamido)-5-metil-ben- zofenona		8	50
2-(5-etoxicarbonil-N-me- til-3-aza-pentanamido)-5- trifluormetil-benzofenona	0,4 i.p.	8	60
2-(5-carboxi-3-metil-3- aza-pentanamido)-5-cloro- -benzofenona	0,45 i.p.	8	90
2-(6-etoxicarbonil-N-metil -3-aza-hexanamido)-5-nitro -benzofenona	0,65 i.p.	8	60



414706

Preparado	LD50 g/kg ratón	Dosis mg/kg p.o.	Efecto inni- bidor central en %
2-(4-metoxicarbonil-N-me- til-3-aza-butanamido)-5- cloro-benzofenona	0,95	p.o. 10	50
2-(6-etoxicarbonil-3-aza- -hexanamido)-5-nitro-ben- zofenona		8	50
2-(5-etoxicarbonil-3-aza- -pentanamido)-2',5-diclo- ro-benzofenona		8	70
2-(5-etoxicarbonil-N-me- til-3-aza-pentanamido)-5- metilmercapto-benzofenona		8	60
2-(5-etoxicarbonil-N-me- til-3-aza-pentanamido)-5- metil-benzofenona		8	50
Preparado comparativo:			
Meicrobamato	0,62	i.p. 70	50

En los ejemplos a continuación se indican las tempera-
turas en grados centígrados. La abreviación "Z" en las indi-
caciones de los puntos de fusión significa descomposición.
Como medio de sorpción para los cromatogramas de capa delgada
se empleó gel de sílice HF₂₅₄₊₃₆₆ (tipo 60) según Stahl. Las
indicaciones de proporción en los agentes de elución son pro-
porciones en volúmen.

Ejemplo 1

Se disuelven 9,8 g de 3-metilamino-2-metil-propionitri



414706

- lo en 100 cc de dioxano anhidro. Se introduce en esta solución una ligera corriente de nitrógeno y se calienta hasta hervir (reflujo). Después se gótea bajo agitación una solución de 16,1 g de 2-(2-cloro-N-metil-acetamido)-5-cloro-benzofenona en 150 cc de dioxano anhidro. A continuación se sigue calentando aún durante 4 horas al reflujo bajo agitación. Después de enfriar se separa por succión del hidrocloreto de 3-metilamino-2-metil-propionitrilo precipitado, sin reaccionar, y el filtrado se evapora en vacío. Se disuelve el residuo oleaginoso (20,0 g) en 300 cc de dietiléter anhidro, se filtra y se precipita con hidrógeno clorado seco el monohidrocloreto de la 2-(5-ciano-N,3-dimetil-3-aza-hexanamido)-5-cloro-benzofenona. El rendimiento asciende a 18,8 g, lo que corresponde a un 89 % de la teoría. El producto muestra un p.f. de 113 - 115° y sin recristalización es de análisis puro. No se aprecia en el cromatograma de capa delgada, con una muestra del producto, ningún producto de partida y el valor Rf del producto es de 0,85 en metanol.

Ejemplo 2

20. Se calientan 3,4 g de hidrocloreto de 2-(metilamino-acetamido)-5-cloro-benzofenona, 0,75 g de cloroacetoneitrilo y 2,0 g de trietilamina bajo reflujo y agitación en 100 cc de tolueno anhidro durante 8 horas. Se separa por filtración el hidrocloreto de trietilamina que se precipita durante la noche, al enfriar, se lava el filtrado, en cada caso
- 25.



- con 100 cc de agua, se seca sobre carbonato potásico, se filtra y se concentra por evaporación en vacío. El residuo, 3,5 g de base oleaginosa, se disuelve en 120 cc de dietiléter anhidro y se filtra la solución. Introduciendo gas clorhídrico seco en la solución se obtiene el hidrocloreto de la 2-(4-ciano-3-metil-3-aza-butanamido)-5-cloro-benzofenona del p.f. 152 - 154° en un rendimiento de 3,2 g, lo que corresponde a un 84,5 % de la teoría. En el cromatograma de capa delgada asciende el valor R_f, en ciclohexano-acetato de etilo 2:8, como eluyente, a 0,9.

Ejemplo 3

- Se calientan 3,3 g de 2-(2-cloro-N-metil-acetamido)-5-nitro-benzofenona, 1,2 g de hidrocloreto de 3-amino-butironitrilo y 2,0 g de trietilamina al reflujo en 100 cc de benceno anhídrido durante 4 horas y bajo ebullición y agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente se separa por succión del hidrocloreto de trietilamina precipitado, se agita el filtrado tres veces, cada una con 100 cc de agua en el embudo separador, se seca sobre carbonato potásico, se filtra y se concentra en vacío.

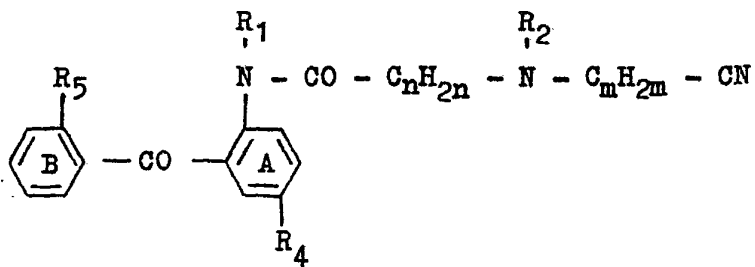
- El residuo, en base oleaginosa, asciende a 3,3 g, se disuelve en 150 cc de dietiléter anhidro y se filtra la solución. Introduciendo gas clorhídrico seco en la solución se obtiene el monohidrocloreto de la 2-(5-ciano-N,4-dimetil-3-aza-pentanamido)-5-nitro-benzofenona. Rendimiento: 2,9 g, lo



que corresponden a un 70 % de la teoría; punto de fusión 129-131°; valor Rf en metanol como eluyente 0,75.

En forma análoga a como se ha indicado en los ejemplos 1, 2 y 3 se sintetizaron los compuestos resumidos en la tabla a continuación:

5.



R ₁	C _n H _{2n}	R ₂	C _m H _{2m}	R ₄	R ₅	Punto de fusión del hidrocloreuro
CH ₃	-CH ₂ -	H	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	H	144 - 146°
CH ₃	-CH ₂ -	H	-CH ₂ -CH- CH ₃	Cl	H	145 - 147°
CH ₃	-CH ₂ -	H	-CH-CH ₂ - CH ₃	Cl	H	131 - 133°
CH ₃	-CH ₂ -	H	-CH ₂ -	Cl	H	147 - 149°
H	-CH ₂ -	H	-CH ₂ -CH- CH ₃	Cl	H	183 - 185°



R ₁	C _n H _{2n}	R ₂	C _m H _{2m}	R ₄	R ₅	Punto de fusión del hidrocloreuro
H	-CH ₂ -	H	-CH-CH ₂ - CH ₃	Cl	H	175 - 177°
CH ₃	-CH ₂ -	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	H	184 - 186°
H	-CH ₂ -	H	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	H	146 - 148°
H	-CH ₂ -	CH ₃	-CH ₂ -CH- CH ₃	Cl	H	136 - 138°
H	-CH ₂ -	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	H	165 - 167°
CH ₃	-CH ₂ -	CH ₃	-CH-CH ₂ - CH ₃	Cl	H	140 - 142°
CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	H	-CH-CH ₂ - CH ₃	Cl	H	153 - 155°
CH ₃	-CH ₂ -	H	-CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	H	119 - 121°
CH ₃	-CH ₂ -	CH ₃	-CH-CH ₂ - CH ₃	NO ₂	H	103 - 105°
CH ₃	-CH ₂ -	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	H	80 - 82°
CH ₃	-CH ₂ -	CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	H	121 - 123°



424706

R ₁	C _n H _{2n}	R ₂	C _m H _{2m}	R ₄	R ₅	Punto de fusión del hidrocloreuro
CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$	H	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Cl	H	126 - 128°
CH ₃	-CH ₂ -	CH ₃	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	NO ₂	H	94 - 96°
CH ₃	-CH ₂ -	H	-CH ₂ -	NO ₂	H	143 - 145°
H	-CH ₂ -	H	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	NO ₂	H	200 - 202°
CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	H	149 - 152°
H	-CH ₂ -	H	-CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	H	179 - 181°
CH ₃	-CH ₂ -	H	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CF ₃	H	113 - 115°
CH ₃	-CH ₂ -	H	-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃	H	137 - 139°
CH ₃	-CH ₂ -	CH ₃	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CF ₃	H	145 - 148°
CH ₃	-CH ₂ -	H	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CF ₃	H	129 - 131°



414706

R ₁	C _n H _{2n}	R ₂	C _m H _{2m}	R ₄	R ₅	Punto de fusión del hidrocloreuro
H	-CH ₂ -	H	-CH-CH ₂ - CH ₃	H	H	132 - 134°
H	-CH ₂ -	H	-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃	H	143 - 146°
CH ₃	-CH ₂ -	C ₂ H ₅	-CH-CH ₂ - CH ₃	NO ₂	H	106 - 109°
H	-CH ₂ -	H	-CH-CH ₂ - CH ₃	Cl	Cl	193 - 195°
CH ₃	-CH ₂ -	C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	H	128 - 130°
CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	H	-CH-CH ₂ - CH ₃	NO ₂	H	174 - 176°
CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	H	177 - 179°
CH ₃	-CH ₂ -	H ₂ C-CH=CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	H	139 - 141°
CH ₃	-CH ₂ -	H ₂ C-CH=CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃	H	94 - 96°(Z)
CH ₃	-CH ₂ -	H ₂ C-CH=CH ₂	-CH-CH ₂ - CH ₃	Cl	H	109-111°(Z)
CH ₃	-CH ₂ -	H ₂ C-CH=CH ₂	-CH-CH ₂ - CH ₃	NO ₂	H	102-104°(Z)



414706

R ₁	C _n H _{2n}	R ₂	C _m H _{2m}	R ₄	R ₅	Punto de fusión del hidrógeno cloruro
CH ₃	-CH ₂ -	H	-CH-CH ₂ - CH ₃	H	H	126-128°
CH ₃	CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	H	151-153°
CH ₃	CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	H	97 -100°
H	-CH ₂ -	H	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	Cl	142-144°
H	-CH ₂ -	H ₂ C-CH=CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	Cl	128-130°
CH ₃	-CH ₂ -	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Cl	H	143-145°
H	-CH ₂ -	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Cl	H	164-167° (Z)
H ₂ C-CH=CH ₂	-CH ₂ -	H	-CH-CH ₂ - CH ₃	Cl	H	125-127°
H ₂ C-CH=CH ₂	-CH ₂ -	H ₂ C-CH=CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	H	128-130°
CH ₃	-CH ₂ -	n-C ₄ H ₉	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	H	139-141°
CH ₃	-CH ₂ -	n-C ₄ H ₉	-CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	H	127-129°
n-C ₄ H ₉	-CH ₂ -	H	-CH-CH ₂ - CH ₃	Cl	H	177-179°



R ₁	C _n H _{2n}	R ₂	C _m H _{2m}	R ₄	R ₅	Punto de fusión del hidrocloreuro
n-C ₄ H ₉	-CH ₂ -	H	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	H	163-165°(Z)
CH ₃	-CH ₂ -	H	-CH-CH ₂ - CH ₃	OCH ₃	H	136-138°
CH ₃	-CH ₂ -	H	-CH ₂ -CH ₂ -	OCH ₃	H	154-156°
CH ₃	-CH ₂ -	H	-HC-CH ₂ - H ₃ C	SCH ₃	H	134-136°
CH ₃	-CH ₂ -	H	-CH ₂ -CH ₂ -	SCH ₃	H	145-147°(Z)
CH ₃	-CH ₂ -	H	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	H	152-154°(Z)
CH ₃	-CH ₂ -	H	-CH-CH ₂ - CH ₃	CH ₃	H	143-145°
CH ₃	-CH ₂ -	C ₂ H ₅	-HC-CH ₂ - H ₃ C	NO ₂	H	123-125°
CH ₃	-CH ₂ -	CH ₃	-HC-CH ₂ - H ₃ C	Cl	Cl	152-155°(Z)
CH ₃	-CH ₂ -	CH ₃	-HC-CH ₂ - H ₃ C	Cl	F	128-131°



R ₁	C _n H _{2n}	R ₂	C _m H _{2m}	R ₄	R ₅	Punto de fusión de hidrocloreuro
5. n-C ₄ H ₉	-CH ₂ -	n-C ₄ H ₉	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	H	119-121°
H	-CH ₂ -	n-C ₄ H ₉	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	Cl	98-100°

(Z) significa descomposición.

10. La obtención descrita a continuación, de la 2-(N-metil-N-β-cloro-propionilamino)-5-cloro-benzofenona como producto intermedio para, por ejemplo, la 2-(6-ciano-N,5-dimetil-4-aza-hexanamido)-5-cloro-benzofenona y 2-(6-ciano-N,4-dimetil-4-aza-hexanamido)-5-cloro-benzofenona, cuando se obtienen según el ejemplo 1, sirve para explicar las posibilidades de obtención generales de los productos de partida de fórmula general 15. II con X = cloro o bromo.

20. A una solución de 24,6 g de 2-metilamino-5-clorobenzofenona en 300 cc de tolueno anhidro se le gotean rápidamente, bajo agitación, 14,0 g de cloruro β-cloro-propionílico con lo que la temperatura sube de 18° a 25°C. A continuación se calienta durante 4 horas a una temperatura interior de 80°C y después aún durante 2 horas bajo agitación al reflujo. Después de enfriar se filtra y el cloruro β-cloro-propionílico sin reaccionar se retira en vacío (unos 0,1 Torr) finalmente 25. a una temperatura del baño de agua de 90°C. Se deja reposar



el residuo oleinoso durante 3 días en la nevera, con lo que cristaliza. Se frotran los cristales con éter de petroleo y se secan en vacío.

Rendimiento: 29,8 g de 2-(N-metil-N- β -cloro-propionilamino)-5-cloro-benzofenona (89 % de la teoría) del p.f. 73 - 75°.

5.

Ejemplo 4

Se calientan 13,0 g de 2-(cloroaceto-metilamido)-5-cloro-benzofenona, 5,0 g de clorhidrato de aminoacetato de metilo y 8,0 g de trietilamina bajo reflujo en 250 cc de tolueno anhidro durante 6 horas y bajo agitación. Se separa por succión el hidrocioruro de trietilamina precipitado después de enfriar, se agita el filtrado tres veces, cada una con 250 cc de agua, se seca la fase orgánica sobre carbonato potásico, se filtra y se evapora en vacío. Se disuelve el residuo oleinoso en 300 cc de dietiléter anhidro, se filtra e introduciendo gas clorhídrico seco en la solución etérica, se transforma en 9,5 g de hidrocioruro de 2-(4-metoxicarbonil-N-metil-3-aza-butanamido)-5-cloro-benzofenona (58 % de la teoría) del p.f. 116-118°. El valor Rf en el cromatograma de capa delgada con ciclohexano-acetato de etilo 1:1 como eluyente asciende a 0,95.

10.

15.

20.

Ejemplo 5

Se calienta una mezcla de 3,4 g de hidrocioruro de 2-(metilamino-acetamido)-5-cloro-benzofenona, 1,7 g de bromoacetato de etilo y 2,0 g de trietilamina en 100 cc de tolueno

25.

414706



- anhidro durante 8 horas bajo agitación hasta hervir. Se separa por succión el hidrocioruro trietilamínico, precipitado cuantitativamente, se agita el filtrado tres veces, cada una con 100 cc de agua y se seca la fase orgánica sobre carbonato potásico. Se obtienen 3,2 g de base en bruto olefinosa que, disuelta en 50 cc de dietiléter anhidro se transforma por introducción de gas clorhídrico seco en el hidrocioruro de la 2-(4-etoxicarbonil-3-metil-3-aza-butanamido)-5-cloro-benzofenona. El rendimiento asciende a 3,5 g, lo que corresponde a un 82 % de la teoría. El punto de fusión es de 177-179° y el valor Rf en el cromatograma de capa delgada asciende en ciclohexano-acetato de etilo 1:1 como eluyente a 0,7.
- 10.

Ejemplo 6

- En 100 cc de acetona anhidro se calientan bajo reflujo 1,7 g de hidrocioruro de 2-(metilamino-acetamido)-5-cloro-benzofenona, 0,85 g de bromoacetato de etilo y 0,7 g de carbonato potásico anhidro, bajo agitación, durante 20 horas. Después de enfriar se separa por succión de la sal inorgánica, se concentra por evaporación en vacío y el residuo oleinoso se seca en vacío. El rendimiento base en bruto oleinoso asciende a 1,4 g. Se disuelve en 30 cc de dioxano anhidro, se filtra la solución y se diluye con 30 cc de dietiléter anhidro. Mediante introducción de gas clorhídrico seco se obtienen entonces 1,3 g de hidrocioruro de 2-(4-etoxicarbonil-3-metil-3-aza-butanamido)-5-cloro-benzofenona del p.f. 178 - 180°. El pro
- 15.
- 20.
- 25.

414708



ducto es idéntico al obtenido según el ejemplo 5.

Ejemplo 7

5. Se calienta una mezcla de 2,2 g de hidrocioruro de 2-(metilamino-acetamido)-5-cloro-benzofenona, 1,2 g de cloroacetamida y 2,0 g de trietilamina en 100 cc de xileno anhidro durante 8 horas bajo reflujo. Se separa el clorohidrato de trietilamina precipitado cuantitativamente por succión después de enfriar y se agita el filtrado tres veces, cada una con 100 cc de agua; se seca la fase orgánica sobre carbonato potásico anhidro, se filtra y se concentra por evaporación en vacío. Se disuelve la base en bruto oleaginosa, obtenida como residuo (2,2 g), en 100 cc de dietiléter anhidro y se filtra la solución. Mediante introducción de gas clorhídrico seco en la solución se obtienen 2,0 g de hidrocioruro de 2-(4-amidocarbonil-3-metil-3-aza-butanamido)-5-clorobenzofenona (74 % de la teoría) del p.f. 163 - 165° (Z).
- 10.
- 15.

20. Este producto se obtiene también si se disuelven 4,0 g de hidrocioruro de 2-(4-etoxicarbonil-3-metil-3-aza-butanamido)-5-cloro-benzofenona en 80 cc de etanol anhidro y se introduce, bajo agitación, a 60 a 70°C, durante 8 horas, una corriente de gas de amoníaco en la solución; la mezcla de reacción se deja reposar aún durante la noche en el recipiente cerrado y a continuación se elabora por separación por filtración del cloruro amónico precipitado y concentración en vacío como se ha descrito en el apartado 1. Se obtiene así el hidro
- 25.



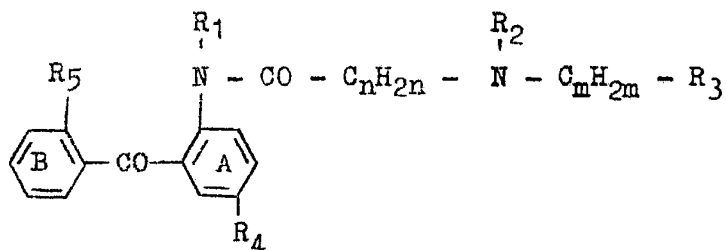
cloruro de 2-(4-amidocarbonil-3-metil-3-aza-butanamido)-5-cloro-benzofenona. Rendimiento 2,5 g (68 % de la teoría). El producto tiene un p.f. de 162 - 165° (Z).

Ejemplo 8

5. Se calientan al reflujo 4,6 g de hidrocloreto de 2-(metilamino-acetamido)-5-clorobenzofenona en 100 cc de xileno anhidro con 3 g de trietilamina y 1,9 g de ácido cloroacético, bajo agitación, durante 8 horas. Después de enfriar se separa por succión del hidrocloreto de trietilamina precipitado
10. y se agita el filtrado tres veces, cada una con 100 cc de agua. Después de secar la fase orgánica sobre carbonato potásico y filtrar, se concentra por evaporación en vacío. Se disuelve la base en bruto oleaginosa obtenida en 100 cc de dietiléter anhidro y nuevamente se filtra. Se obtienen mediante introducción de gas clorhídrico seco en la solución etérica,
15. después de separar por succión y secar en el secador de vacío, 2,8 g (71 % de la teoría) de hidrocloreto de 2-(4-carboxi-3-metil-3-aza-butanamido)-5-cloro-benzofenona del p.f. 162-164°.

En forma análoga como indicado en los ejemplos 4 a 8 se obtienen los compuestos descritos en la tabla a continuación.

- 20.
- 25.





414706

R ₁	C _n H _{2n}	R ₂	R ₃	C _m H _{2m}	R ₄	R ₅	Punto de fusión del hidrócloro
H	-CH ₂ -	H	CO-CH ₃	-CH ₂	Cl	H	128-130°
CH ₃	-CH ₂ -	H	CO-OC ₂ H ₅	-H ₂ C-CH ₂ -	Cl	H	111-113°(Z)
H	-CH ₂ -	H	CO-OC ₂ H ₅	-H ₂ C-CH ₂ -	Cl	H	105-107°(Z)
CH ₃	-CH ₂ -	H	CO-OCH ₃	-CH ₂ -	NO ₂	H	142-144°(Z)
CH ₃	-CH ₂ -	H	CO-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃	H	137-139°
H	-CH ₂ -	H	CO-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	Cl	129-131°
CH ₃	-CH ₂ -	H	CO-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	H	127-129°
CH ₃	-CH ₂ -	H	CO-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -	Cl	H	136-138°
H	-CH ₂ -	H	CO-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -	NO ₂	H	157-159°
CH ₃	-CH ₂ -	H	CO-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -	NO ₂	H	155-157°
CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -	H	CO-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	H	116-118°(Z)
H	-CH ₂ -	CH ₃	COOH	-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	H	154-157°



414706

R ₁	C _n H _{2n}	R ₂	R ₃	C _m H _{2m}	R ₄	R ₅	Punto de fusión del hidrocloreuro
CH ₃	-CH ₂ -	H	CO-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -	OCH ₃	H	143-145°
CH ₃	-CH ₂ -	H	CO-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -	SCH ₃	H	143-145°(Z)
CH ₃	-CH ₂ -	H	CO-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	H	108-111°(Z)
CH ₃	-CH ₂ -	H	CO-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	OCH ₃	H	84-86°
CH ₃	-CH ₂ -	H	CO-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	H	106-108°

N O T A

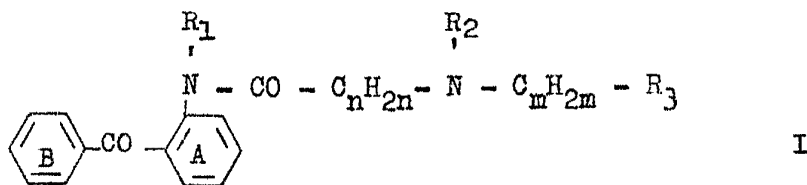
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Luxemburgo, bajo el número 65.340 de 12 de mayo de 1972, acogándose 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 OBTEN-



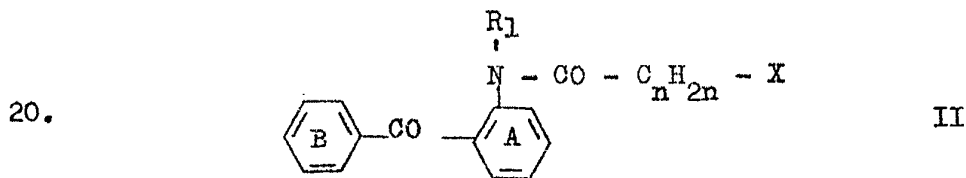
CIÓN DE DERIVADOS DE BENZOFENONA; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de benzofenona, de fórmula general I,

5.

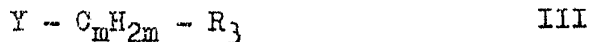


10. y de sus sales de adición de ácido, en la que R₁ y R₂ significa hidrógeno o un resto de alquilo saturado o insaturado con 1 a 4 átomos de carbono, R₃ significa el grupo -CN, -CONH₂, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOH ó COOMe, donde Me significa un catión de metal, n significa los números 1 ó 2 y m significa los números 1, 2 ó 3 y los núcleos A y B pueden estar sustituidos, caracterizado porque un derivado de benzofenona de fórmula general II,
- 15.



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III,

25.



ME



- 25 - 414706

significando en las fórmulas II y III un X ó Y el resto

R₂
'
HN

y el restante X ó Y significa halógeno, preferentemente un átomo de bromo o de cloro, bajo disociación de H-Hal a un compuesto de fórmula general I.

- 5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª. caracterizado porque los productos de partida se seleccionan de manera que en el producto final el núcleo A esté sustituido, preferentemente en la posición 5, por halógeno, nitro o trifluormetilo, metilo, metoxi ó metilmercapto, el núcleo B preferentemente en la posición 2' por fluor o cloro y/o los restos R₁ significan hidrógeno o metilo y R₂ hidrógeno, metilo ó butilo.
- 10.

- 15. 3ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de benzofenona, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 24 JUL. 1975

CASELLA FARBWERKE MAINKUR
AKTIENGESELLSCHAFT

L. GÓMEZ ACEBO Y MUDET
Firmado: L. Gómez Fernández

m⁷6