



414708

PATENTE DE INVENCION

Ref. 2941/III.

F. e. 23-4-75

Int. Cl.: C07C11A61A

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
BENZOFENONA

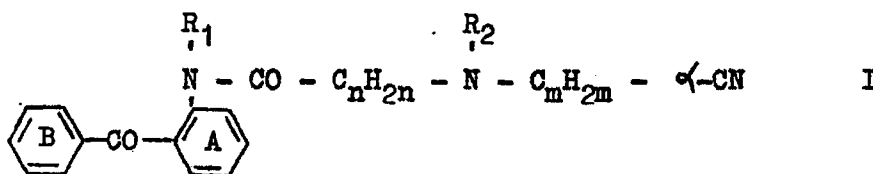
Solicitante: CASSELLA FARWERKE MAINKUR AG., entidad alemana,
residente en 6000 Frankfurt (Main)-Fechenheim,
República Federal Alemana.



- 1 - 414708

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

5.



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 2 a 4 átomos de carbono, 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. $\alpha\text{-CN}$ significa que el grupo ciano se encuentra en el átomo de carbono en la posición α del grupo amino.

15.

El núcleo A puede estar sustituido en la posición 5 preferentemente por halógeno, especialmente cloro, nitro, tri fluorometilo, 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

20.

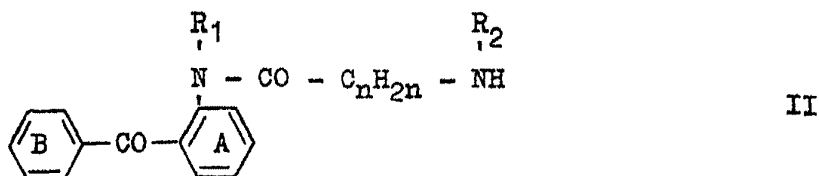
puede significar también preferentemente el grupo n-butilo.

Los compuestos de la fórmula general I se obtienen, según la presente invención si un compuesto de fórmula general II

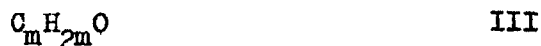
414708



- 2 -

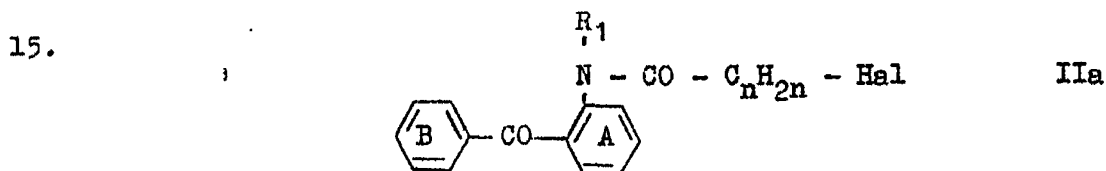


5. se hace reaccionar con un aldehído o cetona de fórmula general III



10. y ácido prúsico o un cianuro alcalino, preferentemente cianuro potásico.

Los compuestos de partida de fórmula general II, se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general IIa



15. con una amina de fórmula general IV



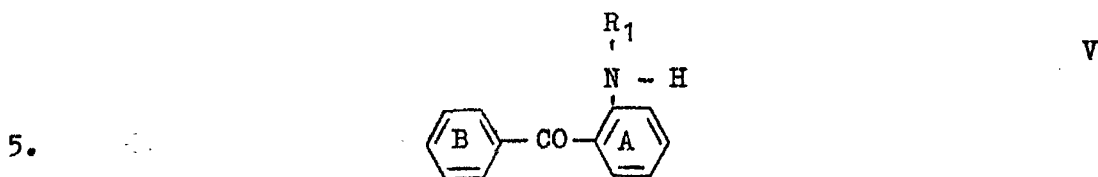
20. La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura entre 5° y 50° con una duración de la reacción de pocas horas hasta varios días, ventajosamente en un disolvente adecuado. Los compuestos de fórmula IIa se pueden obtener fácil
- 25.

414708

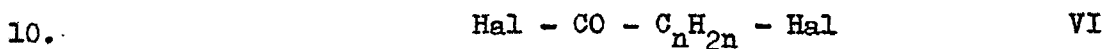


- 3 -

mente, por ejemplo, de aminobenzofenonas de fórmula general V.



por reacción con un haluro halogenoacílico de fórmula general VI



15. La obtención según la presente invención de los compuestos de fórmula I se efectúa convenientemente agregando el aldehído o bién la cetona de fórmula general III primeramente según una reacción de Knoevenagel-Bucherer a una solución acuosa de bisulfito sódico y después introduciendo el compuesto de fórmula general II y finalmente la solución acuosa concentrada de cianuro alcalino. La reacción se efectúa a temperatura ambiente o temperatura ligeramente elevada.

20. 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.

25. Los compuestos de fórmula general I y sus sales de aplicación farmacéutica se destacan por valiosas propiedades

414708



- 4 -

farmacológicas, especialmente por un destacado efecto amortiguador sobre el sistema nervioso central. Algunos de estos compuestos poseen también propiedades relajantes de los músculos e inhibidoras de la agresividad. Los compuestos de fórmula 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.

Los preparados farmacéuticos se pueden fabricar, por ejemplo, como tabletas, supositorios, cápsulas, emulsiones o suspensiones, en forma en sí 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.

La comprobación farmacológica del efecto amortiguador del sistema central (sedante) se efectuó a base del ensayo tripador 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).

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 inhi-

414708



- 5 -

bidor central en %" el porcentaje de los animales de ensayo que ya no inician el trabajo de trepar normalmente efectuado con ganas.

| 5. | Preparado | LD ₅₀ g/kg ratón | Dosis mg/kg p.o. | Efecto inhi- bidor central en % |
|-----|--|-----------------------------------|------------------------|---------------------------------------|
| | 2-(4-ciano-N-metil-3-aza- -butanamido)-5-cloro-ben- zofenona | 0,17 i.p. | 8 | 60 |
| 10. | Preparado comparativo: | | | |
| | Meprobamato | 0,62 i.p. | 70 | 50 |

En el ejemplo a continuación se indican las tempera-
turas en grados centígrados.

15. Ejemplo

Se disuelven 2,1 g de bisulfito de sodio en 15 cc de
agua y gota a gota, a 15-20°C, se mezcla con 1,8 g de solu-
ción al 40 % de formaldehido; se sigue agitando durante 30 mi-
nutos y después se introducen en la mezcla de reacción 3,0 g
de 2-(metilamino-acetamido)-5-cloro-benzofenona. Se gotean
entonces, bajo agitación, una solución de 1,3 g de cianuro po-
tásico en 3 cc de agua y se agita durante 3 horas a 40°C. Des-
pués de dejar reposar durante la noche a temperatura ambiente,
se separa por succión el producto de reacción semi-sólido, se
frota varias veces con agua y se seca en el secador de vacío.

25.

414708



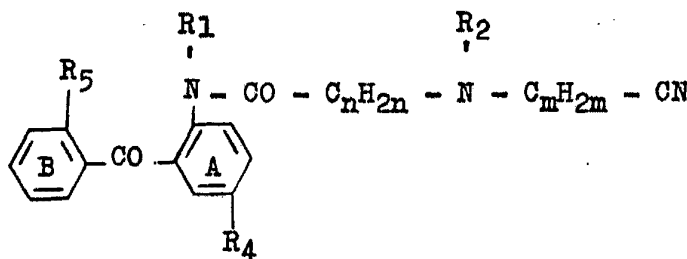
- 6 -

De una solución de 2,4 g de la base en bruto en 100 cc de dietiléter anhidro se obtiene, por introducción de gas clorhídrico seco, 2,8 g de hidrocloreto de 2-(4-ciano-3-metil-3-azabutanamido)-5-cloro-benzofenona (74 % de la teoría) del p.f. 153-155°.

5.

En forma análoga se sintetizaron los compuestos resumidos en la tabla a continuación:

10.



15.

| R ₁ | C _n H _{2n} | R ₂ | C _m H _{2m} | R ₄ | R ₅ | Punto de fusión del hidrocloreto |
|-----------------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|-----------------|----------------|----------------------------------|
| CH ₃ | -CH ₂ - | H | -CH ₂ - | Cl | H | 147 - 149° |
| CH ₃ | -CH ₂ - | H | -CH ₂ - | NO ₂ | H | 143 - 145° |

20.

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 citadas son

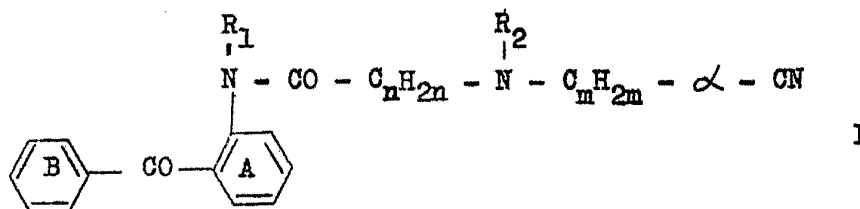
25.



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, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE BENZOFENONA; caracterizándose por lo siguiente:

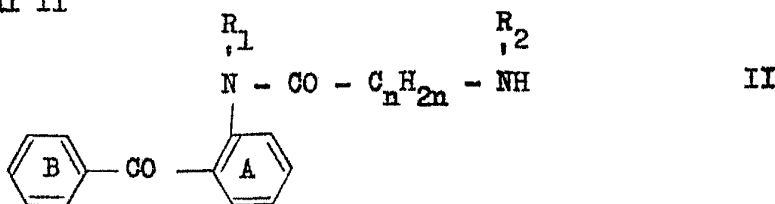
- 5.
- 10.

10.- Procedimiento para la obtención de derivados de benzofenona, de fórmula I



- 15.
- y de sus sales de adición de ácido, en la que R_1 y R_2 significa hidrógeno o un resto de alquilo saturado o insaturado con 1 a 4 átomos de carbono, 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 compuesto de fórmula general II

20. *ME*





se hace reaccionar con un aldehído o cetona de fórmula general III



III

y ácido prúsico o un cianuro alcalino, preferentemente cianuro potásico.

5.

2º.- 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 o 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 o butilo.

10.

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

15.

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

Madrid,

26 JUN. 1973

CASSELLA FARBWERKE MAINKUR

AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ASEJO Y MODEY
p. p. Firmados L. Gola Forajudo

mE

u