

11 NOV. 1975

442517

P.- 61.728

1666 E DERIVES DE LA
BENZOPHENONE

MEMORIA DESCRIPTIVA

COFC; A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

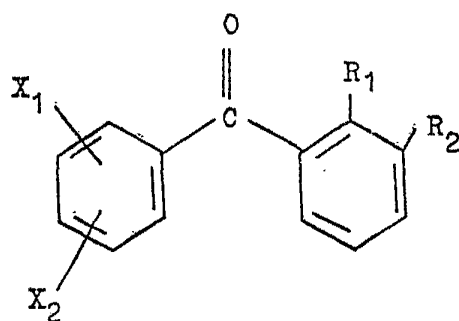
ã nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa

establecida en 35 Boulevard des Invalides, 75323 Paris,
Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE LA BENZOPHENONA".

El presente invento tiene por objeto un procedimiento de preparacion de nuevos derivados de la benzofenona de fórmula I:



(I)

en la cual X_1 y X_2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alcohilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alcohiltio que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical trifluorometoxi, trifluorometiltio o un radical trifluorometilo, R_1 representa un átomo de hidrógeno, o un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y R_2 representa una cadena hidrocarbónica alifática que contiene de 2 a 18 átomos de carbono del tipo:

$-(CH_2)_a-CH=CH-(CH_2)_b-H$ o del tipo $-(CH_2)_a-CH_2-CH_2-(CH_2)_b-H$

siendo a y b números enteros que pueden variar de 0 a 16 y tales que su suma sea inferior o igual a 16.

5 Cuando X_1 y X_2 representan un átomo de halógeno, se trata preferiblemente de un átomo de cloro o de un átomo de flúor.

Cuando X_1 y X_2 representan un radical alcoholo, alcoholitio o alcoxi, se trata preferiblemente de un radical metilo, etilo o n-propilo; metiltio, etiltio, o n-propiltio, metoxi, etoxi o n-propoxi.

10 Cuando R_1 representa un radical alcoholo, se trata preferiblemente de un radical metilo, etilo o n-propilo.

15 El invento tiene por objeto principalmente, un procedimiento de preparación de compuestos que responden a la fórmula I, en la cual X_1 representa un átomo de hidrógeno y X_2 un átomo de halógeno; compuestos que responden a la fórmula I en la cual R_1 representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y principalmente en los cuales el radical alcoholo es el radical metilo; compuestos que responden a la fórmula I en la cual R_2 representa una cadena hidrocarbonada alifática que contiene de 2 a 7 átomos de carbono.

25 Entre los compuestos obtenidos por el procedimiento del invento, se pueden citar los descritos en

22.10.75

los ejemplos.

Los compuestos de fórmula I poseen interesantes propiedades farmacológicas; presentan en particular una actividad analgésica muy clara.

5 Los compuestos de fórmula I son utilizables pues en terapéutica humana y veterinaria y pueden emplearse como medicamentos, principalmente en el tratamiento de algias musculares, articulares o nerviosas, dolores dentales y jaquecas. Pueden administrarse por
10 vía oral, perlingual, parenteral, rectal o local.

Con este fin, pueden presentarse en forma de comprimidos, comprimidos sublinguales, grageas, cápsulas, cápsulas de gelatina, soluciones o emulsiones bebibles, soluciones o suspensiones inyectables, supositorios, cremas, pomadas o lociones.
15

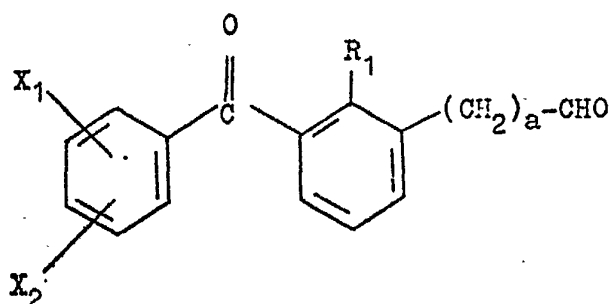
Los productos de fórmula I pueden emplearse para preparar composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de dichos productos.

Las formas farmacéuticas se preparan según los
20 métodos usuales. El principio activo puede incorporarse a los excipientes habitualmente empleados en estas composiciones, tales como vehículos acuosos o no, talco, gomá arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes
25

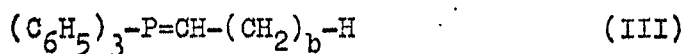
humectantes, dispersantes o emulsificantes, conservadores.

La posología varía principalmente en función de la vía de administración y el efecto terapéutico buscado; puede estar comprendida por ejemplo, en el adulto, entre 50 mg y 2 g por día, por vía oral.

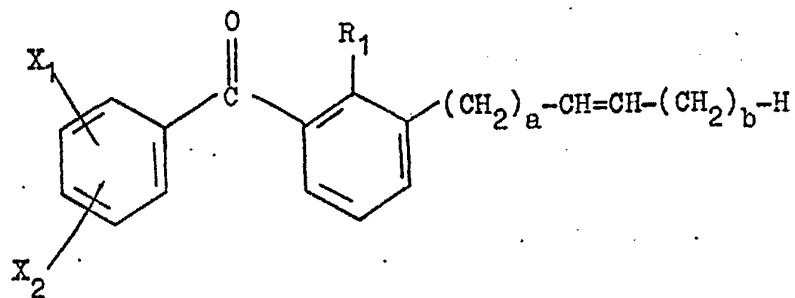
El procedimiento de preparación de los productos de fórmula I se caracteriza porque se condensa, por reacción de Wittig, un compuesto de fórmula II:



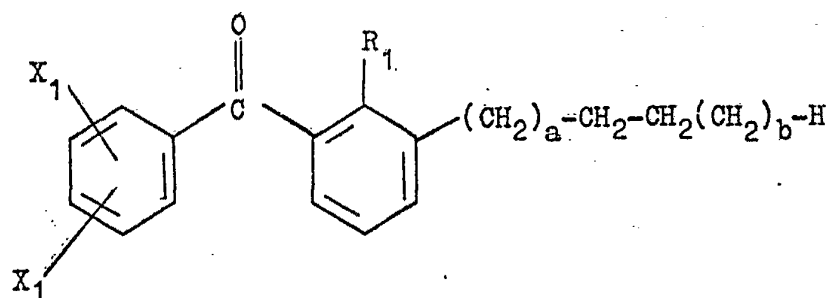
en la cual X_1 , X_2 , R_1 y a están definidos como anteriormente, con un reactivo de fórmula III:



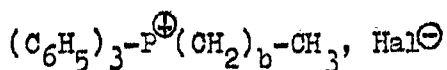
en la cual b son como se han definido anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula:



que se somete, si se desea, a la acción de un agente de reducción para obtener el compuesto de fórmula:



15 En un modo de realización preferida del procedimiento del invento, el reactivo de fórmula III se obtiene previamente por acción de una base fuerte sobre un halogenuro de fosfonio cuaternario de fórmula IV:



en la cual b se define como anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno, y preferiblemente un átomo de bromo o yodo.

25 La reacción de Wittig puede tener lugar en un
22.10.75.

disolvente tal como benceno, tolueno, tetrahidrofurano o dimetilsulfóxido. En un modo de realización preferida puede tener lugar en el seno de una mezcla anhidra de tetrahidrofurano y dimetilsulfóxido.

5

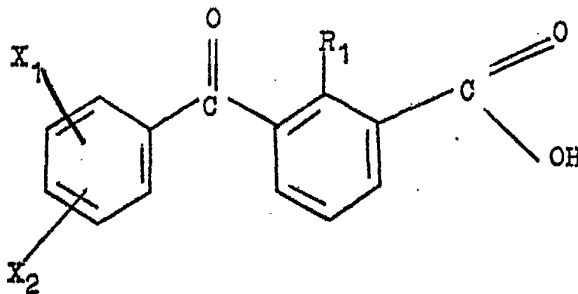
La reducción puede ser una hidrogenación en presencia de un catalizador como el níquel RANEY, óxido de platino y en el seno de un alcohol como metanol, etanol o isopropanol.

10

Los compuestos de fórmula II utilizados como productos de partida en el procedimiento antes descrito pueden prepararse de la forma siguiente:

1) Cuando se quiere obtener un producto de fórmula II en la cual a es igual a 0, se transforma un compuesto de fórmula general:

15



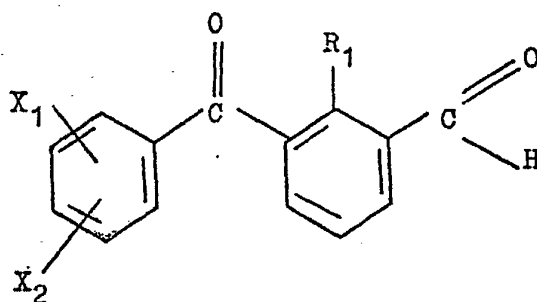
25

en la cual X_1 , X_2 y R_1 se definen como anteriormente (pudiendo obtenerse este compuesto según un método análogo al descrito en la patente francesa 2085638) en su cloruro de ácido, que se somete a una reducción

22.10.75

catalítica en presencia de sulfato de bario paladiado, según el método de ROSENBUND (como se describe por ejemplo en la preparación 1) y se obtiene un compuesto de fórmula:

5

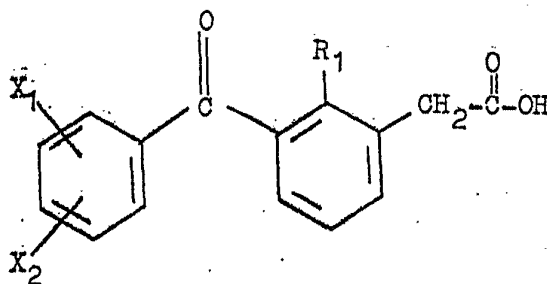


10

en la cual X₁, X₂ y R₁ se definen como anteriormente.

2) Cuando se quiere obtener un producto de fórmula II en la cual a es igual a 1, se trata un compuesto de fórmula:

15



20

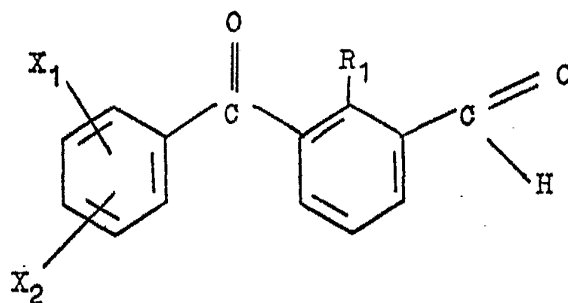
en la cual X₁, X₂ y R₁ tienen el mismo significado que anteriormente y pudiendo obtenerse dicho compuesto según un método análogo al descrito en la patente especial

25

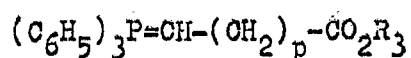
22.10.75

de medicamento nº 8440 M de la misma forma que la que se ha descrito antes, para llegar a un producto de fórmula II en la cual a es igual a 1.

3) Cuando se quiere obtener un producto de fórmula II en la cual a es un número entero que puede variar de 2 a 16, se somete primeramente un compuesto de fórmula:



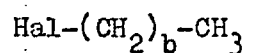
en la cual X₁, X₂ y R₁ se definen como anteriormente, a la acción de un compuesto de fórmula:



en la cual p es un número entero que puede variar de 0 a 14 y R₃ representa un átomo de metal alcalino o un radical alcohilo, se transforma eventualmente el producto obtenido en ácido por saponificación cuando R₃ es un radical alcohilo, se trata el ácido obtenido de la misma forma que la descrita antes para los compuestos de fórmula II en la cual a es igual a 0, para llegar a un compuesto de fórmula II en la cual a es un nú-

mero entero que puede variar de 2 a 16.

Los compuestos de fórmula IV pueden obtenerse por acción de trifenilfosfina sobre un compuesto de fórmula V:



en el seno de un disolvente anhidro tal como éter, benceno, tolueno o xileno o sin disolvente. Más adelante en la parte experimental se dan ejemplos de preparación de tales compuestos.

A continuación se dan ejemplos, no limitativos, de la puesta en práctica del invento.

Preparación 1 : 2-metil-3-(p-clorobenzoil)-benzaldehido

El 2-metil-3-(p-clorobenzoil)-benzaldehido utilizado como producto de partida se prepara por reducción del cloruro del ácido 2-metil-3-(p-clorobenzoil)-benzoico (este último producto puede obtenerse según el procedimiento descrito en la patente francesa nº 2085638) de la forma siguiente:

43,92 g de cloruro del ácido 2-metil-3-(p-clorobenzoil)-benzoico, 450 ml de xileno, 4,5 g de sulfato de bario paladiado al 10% y 0,4 ml de una solución obtenida llevando a reflujo 6 g de quinoleína con 1 g de azufre durante cinco horas y diluyendo después de enfriamiento a 70 ml con xileno, se agitan bajo corriente de

hidrógeno, llevando la temperatura a 130°C en cuarenta y cinco minutos. A esta temperatura se agita hasta terminar el desprendimiento de ácido clorhídrico, y luego se mantiene bajo gas inerte, se deja enfriar hasta 30°C, se elimina el catalizador por filtración, se expulsa el disolvente, se disuelve el aceite residual en éter isopropílico, se añade bisulfito de sodio y se agita durante diez y ocho horas. El compuesto bisulfítico que precipita se filtra con succión, se lava, luego se descompone por agitación durante dos horas y media bajo gas inerte en presencia de ácido sulfúrico diluido y éter, se decanta el éter, se extrae de nuevo con éter la fase acuosa, se reúnen las fases etéreas, se lavan con agua, se secan y luego se expulsa el éter bajo vacío.

Después de recristalización en éter isopropílico, se recogen 24,5 g de 2-metil-3-(p-clorobenzoil)-benzaldehído. P. de F. 68°C.

Preparación 2 : 2-metil-3-(p-clorobenzoil)-fenilacetaldehído

Etapas A : Acido 2-metil-3-(p-clorobenzoil)-fenilacético

Se calienta durante dos horas una mezcla de 5 g de ácido 2-metil-3-(p-clorobenzoil)-benzoico y 50 cm³ de cloruro de tionilo. Se elimina el exceso de cloruro de tionilo por destilación a presión reducida. Se

disuelve el cloruro de ácido formado en 50 cm³ de cloruro de metileno y se añade progresivamente a 0°C la solución obtenida a 370 cm³ de una solución de diazo metano en cloruro de metileno. Después de una noche de reposo a temperatura ambiente, se elimina el disolvente a presión reducida. Se disuelve la diazocetona obtenida en 30 cm³ de dioxano, y se añade progresivamente esta solución a 70°C; a una mezcla de 6 g de óxido de plata, 14,5 g de carbonato de sodio, 9,6 g de tiosulfato de sodio en 70 cm³ de agua. Después de dos horas a 70°C, se filtra y acidifica el líquido filtrado por adición de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se separa se lava con agua y se recristaliza en éter isopropílico.

Se obtiene el ácido 2-metil-3-(p-clorobenzoil)-fenilacético, P. de F.=152°C.

Etapa B : Cloruro de ácido 2-metil-3-(p-clorobenzoil)-fenilacético.

Se disuelven 5,8 g del ácido 2-metil-3-(p-clorobenzoil)-fenilacético en 25 cm³ de cloruro de tionilo y se calienta a reflujo durante hora y media. Se elimina el exceso de cloruro de tionilo y se obtiene el cloruro de ácido 2-metil-3-(p-clorobenzoil)-fenilacético, p. de f. 62-63°C.

Etapa C : 2-metil-3-(p-clorobenzoil)-fenilacetaldehido

Trabajando de la misma manera que en la preparación 1 a partir del cloruro del ácido 2-metil-3-(p-clorobenzoil)-fenilacético, se obtiene el 2-metil-3-(p-clorobenzoil)-fenilacetaldehído en forma de aceite.

Análisis : $C_{16}H_{13}ClO_2$

Calculado : C % H % Cl %
70,46 4,8 13,0

Encontrado: C % H % Cl %
70,5 4,6 13,6

Preparación 3 : Yoduro de n-hexil-trifenilfosfonio

Se introducen 28,82 g de trifenilfosfina, 21,2 g de 1-yodo-hexano en 200 cm³ de xileno. Se calienta a reflujo la solución así obtenida durante cinco horas. Después de enfriamiento, se decanta el disolvente y se tritura el residuo gomoso con éter. Se seca a 90-100°C a presión reducida y se obtienen 44,53 g de yoduro de n-hexil-trifenilfosfonio que funde a 106°C.

Preparación 4 : Yoduro de n-pentil-trifenilfosfonio

Trabajando de la misma manera que en la preparación 3 a partir de yoduro de n-pentilo y de trifenilfosfina, se obtiene yoduro de n-pentil-trifenilfosfonio que funde a 174°C.

Ejemplo 1 : 4-cloro-3'-(1"-n-heptenil)-2'-metil-benzofenona

Se introduce con agitación a 0°C una solución que contiene 9,955 g de yoduro de n-hexil-trifenil-fosfonio, 5,17 g de 2-metil-3-p-clorobenzoil-benzaldehído y 100 cm³ de una mezcla de dimetilsulfóxido-tetrahidrofurano (1-1) en una suspensión que contiene 880 mg de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral previamente lavado con éter de petróleo, en 20 cm³ de mezcla de dimetilsulfóxido-tetrahidrofurano (1-1). Se mantienen en agitación durante diez minutos a 0°C, y luego se agita a temperatura ambiente durante cuatro horas y media. Los disolventes se expulsan bajo vacío. El residuo se calienta a reflujo con éter isopropílico. Se decanta y se vuelve a comenzar la operación tres veces en las mismas condiciones. El extracto se lleva hasta sequedad y se obtienen 12,4 g de residuo aceitoso. Después de cromatografía sobre sílice en benceno, se obtienen 5,645 g de 4-cloro-3'-(1"-heptenil)-2'-metil-benzofenona en forma de un aceite.

Análisis : C₂₁H₂₃ClO

Calculado : C % 77,16 H % 7,09 Cl % 10,85

Encontrado: C % 78,2 H % 7,5 Cl % 10,7

Ejemplo 2 : 4-cloro-3'-n-heptil-2'-metil-benzofenona

Se introducen 5,57 g de 4-cloro-3'-(1"-heptenil)-2'-metil-benzofenona en una suspensión que contiene 60 cm³ de etanol y 110 mg de óxido de platino.

Se colocan en atmósfera de hidrógeno y se mantienen en agitación durante una veintena de minutos. Se filtra y expulsa el disolvente. Después de cromatografía sobre sílice en benceno, se obtienen 4,87 g de 4-cloro-3'-n-heptil-2'-metil-benzofenona en forma de un aceite.

Análisis : $C_{21}H_{25}Cl O$

Calculado : C % 76,69 H % 7,66 Cl % 10,78

Encontrado: C % 76,5 H % 7,7 Cl % 10,8

Ejemplo 3 : 4-cloro-3'-(1"-hexenil)-2'-metil-benzofenona

Trabajando de la misma manera que en el ejemplo 1, a partir de 9,66 g de yoduro de n-pentil-trifenil-fosfonio y de 5,17 g de 2-metil-3-p-clorobenzoil-benzal dehidro, se obtienen 5,785 g de 4-cloro-3'-(1"-hexenil)-2'-metil-benzofenona en forma de un aceite.

Análisis : $C_{20}H_{21}Cl O$

Calculado : C % 76,78 H % 6,77 Cl % 11,33

Encontrado: C % 77,1 H % 6,9 Cl % 11,2

Ejemplo 4 : 4-cloro-3'-n-hexil-2'-metil-benzofenona

Trabajando de la misma manera que en el ejemplo 2, a partir de 5,7 g de 4-cloro-3'-(1"-hexenil)-2'-metil-benzofenona, se obtienen 3,73 g de 4-cloro-3'-n-hexil-2'-metil-benzofenona en forma de un aceite.

Análisis : $C_{20}H_{23}Cl O$

Calculado : C % 76,29 H % 7,36 Cl % 11,26

Encontrado: C % 76,2 H % 7,4 Cl % 11,3

Ejemplo 5 : 4-cloro-3'-(3"-butenil)-2'-metil-benzofenona

5

Trabajando de la misma manera que en el ejemplo 1, a partir del 3-(p-clorobenzoil)-2-metil-fenilpropionaldehído y del bromuro de trifenil-metil-fosfonio, se obtiene la 4-cloro-3'-(3"-butenil)-2'-metil-benzofenona.

Análisis: $C_{18}H_{17}ClO$

10

Calculado: C % 75,91 H % 6,02 Cl % 12,45

Encontrado: C % 76,0 H % 6,2 Cl % 12,4

Ejemplo 6 : 4-cloro-3'-n-butyl-2'-metil-benzofenona

15

De la misma forma que en el ejemplo 2 a partir de 9,01 g de 4-cloro-3'-(3"-butenil)-2'-metil-benzofenona, se obtienen 7,09 g de 4-cloro-3'-n-butyl-2'-metil-benzofenona.

Análisis : $C_{18}H_{19}ClO$

Calculado : C % 75,38 H % 6,68 Cl % 12,36

Encontrado: C % 75,5 H % 6,9 Cl % 12,4

20

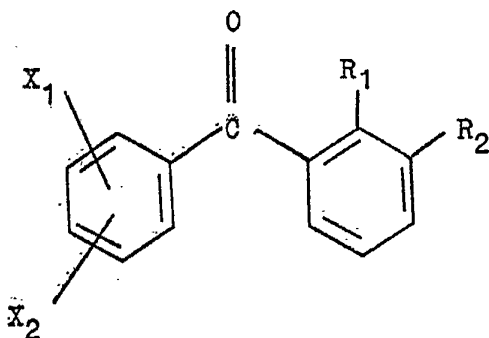
Ejemplo 7 : 4-cloro-3'-(2"-butenil)-2'-metil-benzofenona

25

Trabajando como el ejemplo 1 a partir de 8,065 g de 3-(p-clorobenzoil)-2-metil-fenilacetaldehído y 11 g de bromuro de trifenil-etil-fosfonio, se obtienen 2,54 g de 4-cloro-3'-(2"-butenil)-2'-metilbenzofenona en forma de un aceite.

REIVINDICACIONES

5
10
12.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de la benzofenona de fórmula I :



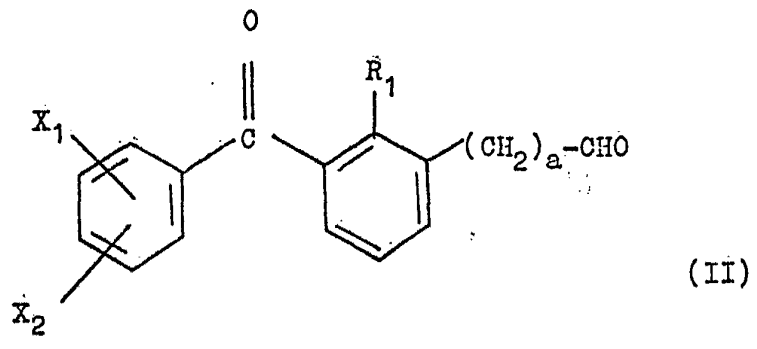
(I)

15
20
25
en la cual X_1 y X_2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alcohilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alcohilitio que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un radical trifluorometoxi, trifluorometilitio o un radical trifluorometilo, R_1 representa un átomo de hidrógeno, o un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y R_2 representa una cadena hidrocarbonada alifática que contiene de 2 a 18

5

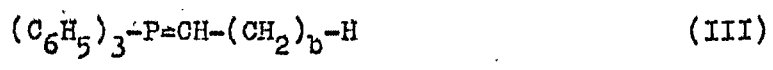
átomos de carbono del tipo $-(CH_2)_a-CH=CH-(CH_2)_b-H$ o del tipo $-(CH_2)_a-CH_2-CH_2-(CH_2)_b-H$, siendo a y b números enteros que pueden variar de 0 a 16 y tales que su suma sea inferior o igual a 16, caracterizado porque se condensa, por reacción de Wittig, un compuesto de fórmula II:

10



15

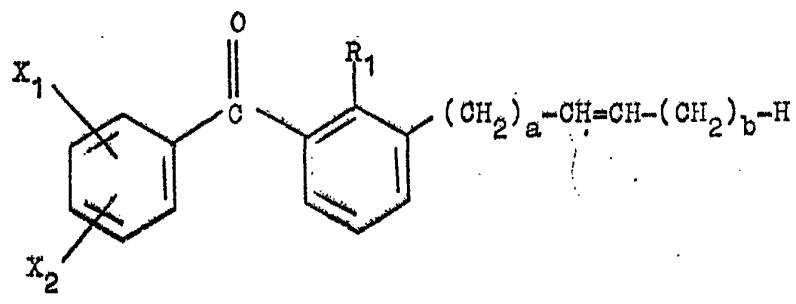
en la cual X_1 , X_2 , R_1 y a se definen como antes, con un reactivo de fórmula III:



20

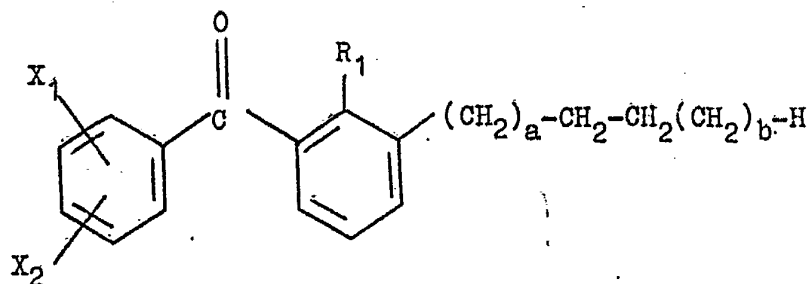
en la cual b se define como antes, para obtener el compuesto de fórmula:

25



22.10.75

que se somete, si se desea, a la acción de un agente de reducción para obtener el compuesto de fórmula:



10

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se preparan compuestos que responden a la fórmula I, tal como se ha definido en la reivindicación 1^a, en la cual X₁ representa un átomo de hidrógeno y X₂ un átomo de halógeno.

15

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se preparan compuestos tales como los definidos en la reivindicación 1^a o 2^a que responden a la fórmula I, en la cual R₁ representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

20

4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se preparan compuestos tales como los definidos en la reivindicación 3^a, en los cuales el radical alcohilo es el radical metilo.

25

5^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a,

22.10.75

5
caracterizado porque se preparan compuestos tales como los definidos en las reivindicaciones 1ª a 4ª, que responden a la fórmula I en la cual R₂ representa una cadena hidrocarbonada alifática que contiene de 2 a 7 átomos de carbono.

6ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA BENZOFENONA.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

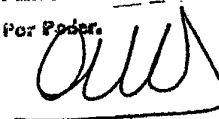
Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

11 NOV. 1975

P.A.

Alberio de Elizaburu
Per Poder.



22.10.75

IAG/