

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO 446.993	(10) AI
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 13-4-76	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 15805/75	(32) FECHA 17-4-75	(33) PAIS Gran Bretaña.
----------------------------------------------	-----------------------	----------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C // A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--------------------------------------------------	----------------------------------------

(54) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZO- FENONA.

(71) SOLICITANTE (S) LILLY INDUSTRIES LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Henrietta House, Henrietta Place, LONDON W.1., Inglaterra.

(72) INVENTOR (ES) JOHN CRISTOPHER SAUNDERS; WILLIAM ROBERT NIGEL WILLIAMSON ambos de nacionalidad británica.

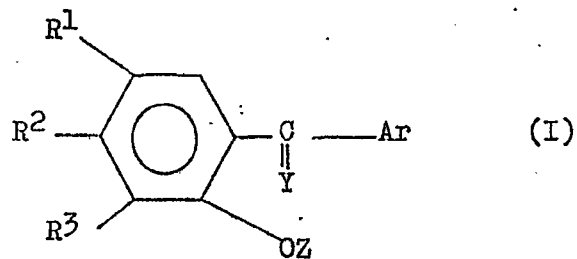
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOLBURU

1 Esta invención se refiere a una nueva clase de
benzofenonas, y derivados de las mismas, a métodos de prepara
5 rar tales derivados, a formulaciones farmacéuticas y a méto
dos de tratamiento de estados alérgicos que comprenden el
uso de o-hidroxibenzofenonas.

Existe cantidad de bibliografía acerca de benzo
fenonas, su preparación y sus usos. Sin embargo no se había
visto hasta ahora que las o-hidroxibenzofenonas, y los deri
vados de las mismas, pudieran utilizarse en el tratamiento
10 de estados alérgicos.

Según la presente invención por tanto, se propon
ciona una formulación farmacéutica que contiene un ingre
diente activo en asociación con un vehículo farmacéuticamen
te aceptable para ella, siendo dicho ingrediente activo un
15 compuesto de la fórmula:



20 donde R² es hidrógeno o etilo, R¹ y R³ representa hidróge
no, metilo o etilo, no siendo hidrógeno por lo menos uno de
los R¹, R² y R³; Ar es un grupo fenilo sustituido opcional
25 mente por uno a tres grupos seleccionados entre cloro, fluor,
metilo, carboxilo, COOR⁵ y trifluorometilo; Z es hidrógeno
ó COR⁵; é Y es O, NOH o NOCOR⁵, siendo R⁵ alquilo de C₁₋₄ o
fenilo, con tal que

- 1 (i) cuando Ar es 4-clorofenilo, Y y Z son como se definió antes y R^1 y R^2 son hidrógeno, R^3 es metilo.
- (ii) cuando Ar es fenilo no sustituido, Z es como se definió antes, R^1 y R^2 son hidrógeno, y R^3 es etilo, Y es O;
- 5 (iii) cuando R^1 es etilo, R^2 y R^3 son hidrógeno e Y y Z son como se definió antes, Ar no es 2,4 ó 3,4-diclorofenilo, 2- ó 3- clorofenilo ó 4-fluorofenilo;
- 10 (iv) cuando Ar es fenilo no sustituido, Y y Z son como se definieron antes y R^1 y R^2 son hidrógeno, R^3 es etilo.

15 En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para el tratamiento de enfermedades de tipo alérgico en mamíferos y particularmente un método de tratamiento de enfermedades de hipersensibilidad inmediata tales como asma en animales, incluyendo humanos, que comprende la administración a dichos mamíferos de una dosis antialérgica eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes.

20

25 En los aspectos de formulación y métodos de la presente invención, una subclase preferida de los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 , R^2 y R^3 son como se ha definido antes, Ar es un grupo fenilo sustituido opcionalmente por uno o tres grupos seleccionados entre cloro, fluor, o metilo, Z es hidrógeno o COR^5 e Y es O, NOH ó $NOCOR^5$, siendo R^5 como se definió antes. Es ventajoso que el compuesto de fórmula (I) sea aquel en el cual uno de los R^1 , R^2 y R^3 es etilo y los otros son hidrógeno, Ar es fenilo.

30



1 lo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo ó 4-metilfenilo; Z es hidrógeno; e Y es O y, dentro del último grupo, una subclase preferida es la de aquellos compuestos de fórmula (I) donde Z es hidrógeno; Y es O y también

- 5 (i) R^1 es etilo, R^2 y R^3 son hidrógeno y Ar es 4-clorofenilo;
- (ii) R^3 es etilo, R^1 y R^2 son hidrógeno y Ar es 2,4-diclorofenilo; o
- 10 (iii) R^2 es etilo, R^1 y R^3 son hidrógeno y Ar es 3- ó 4-fluorofenilo.

15 Lo mismo que los anteriores grupos preferidos de compuestos de la presente invención, se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) que poseen según todas las apariencias los más útiles índices terapéuticos, esto es combinación de eficacia y ausencia de toxicidad, son los que tienen una o más de las siguientes características:

- (a) Z es hidrógeno.
- (b) Y es O.
- 20 (c) uno de los R^1 , R^2 y R^3 es etilo, siendo hidrógeno los otros sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 .
- (d) R^1 es etilo cuando R^2 y R^3 son hidrógeno.
- (e) Ar es un grupo 4-clorofenilo.
- (f) Ar es un grupo 4-fluorofenilo.
- 25 (g) Ar es un fenilo no sustituido.

30 Un cierto número de los más útiles compuestos de fórmula (I) son nuevos y forman parte de esta invención. Tales nuevos compuestos son los de fórmula (I) en los que R^1 , R^2 y R^3 representan hidrógeno o etilo, siendo al menos uno etilo, Ar es un grupo fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados entre cloro, fluor, metilo, carboxilo,

1 COOR⁵ y trifluorometilo; Z es hidrógeno o COR⁵; e Y es O,
NOH ó NOCOR⁵, siendo R⁵ alquilo de C₁₋₄ o fenilo con tal
que cuando R¹ es etilo, R² y R³ son hidrógeno e Y y Z son
5 como se definio antes, Ar no es 2,4- ni 3,4-diclorofenilo,
2- ó 3-clorofenilo ni 4-fluorofenilo.

Un grupo preferido de nuevos compuestos son
aquellos en los que Ar es un grupo fenilo sustituido por uno
a tres grupos seleccionados entre cloro, fluor o metilo.
10 Se encuentra una actividad particularmente útil en aquellos
compuestos en los que uno de los R¹, R² y R³ es etilo y
los otros son hidrógeno, Ar es 4-clorofenilo, 4-fluorofeni-
lo o 4-metilfenilo, Z es hidrógeno e Y es O y especialmen-
te en aquellos compuestos en los que Z es hidrógeno e Y
15 es O ó también

(i) R¹ es etilo, R² y R³ son hidrógeno y Ar es 4-cloro-
fenilo;

20 (ii) R³ es etilo, R¹ y R² son hidrógeno, y Ar es 2,4-di-
clorofenilo; ó

(iii) R² es etilo, R¹ y R³ son hidrógeno y Ar es 3- ó 4-
fluorofenilo.

25 Los compuestos en los que Y no es O pueden dar-
se en las dos formas sin y anti y ha de entenderse que
ambos isómeros, y mezclas de los mismos, se incluyen den-
tro del marco de la invención.



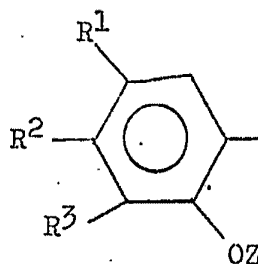
1

El compuesto preferido de la invención es 4^o-cloro-5-etil-2-hidroxibenzofenona.

5

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar los nuevos compuestos de fórmula (I) caracterizados porque se hace reaccionar un ácido carboxílico de la fórmula A-COOH o un derivado del mismo en el que A se selecciona dentro de los grupos

10



15

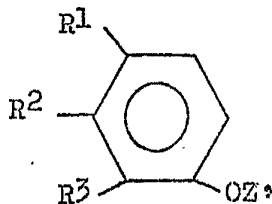
o Ar-, en las condiciones de acilación de Friedel-Crafts, con un benceno sustituido de fórmula B-H donde B se selecciona entre los mismos grupos que A, pero es diferente de los mismos, para producir un compuesto de fórmula (I) en el que Y es O y después de esto, si se desea, el producto resultante se hace reaccionar con hidroxilamina en presencia de una base para producir la oxima correspondiente en la que Y es NOH, obteniéndose entonces un compuesto en el que Z es COR⁵ y/o Y es NOCOR⁵ por acilación de los compuestos antes mencionados en que Z es hidrógeno y/o Y es NOH.

20

25

Ilustrativa de una acilación Friedel-Crafts como se ha descrito antes es la reacción entre un compuesto de fórmula ArCOX y un compuesto de fórmula:

30

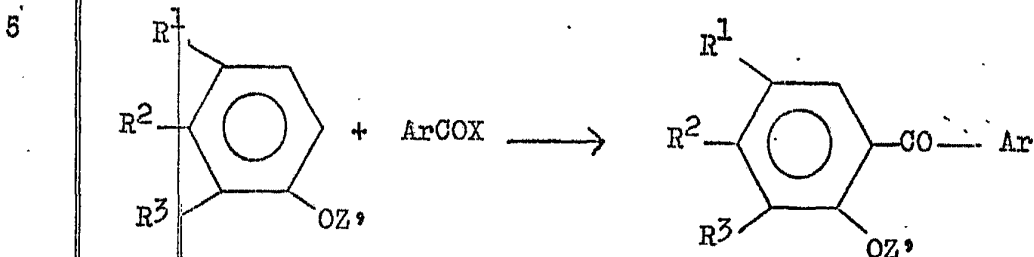




9 ABR. 1976

1 siendo Z' hidrógeno o un grupo protector tal como metilo.

La reacción puede representarse por el siguiente esquema de reacción:



donde X es un átomo de halógeno o hidroxilo.

15 Cuando X es halógeno la reacción puede llevarse a cabo con un ácido de Lewis tal como un haluro de aluminio (por ejemplo cloruro) como catalizador en un disolvente inerte adecuado tal como 1,1,2,2-tetracloroetano o disulfuro de carbono.

20 Cuando X es hidroxilo los catalizadores preferidos son trifluoruro de boro o $(CF_3CO)_2O$, utilizados con o sin disolvente adecuado.

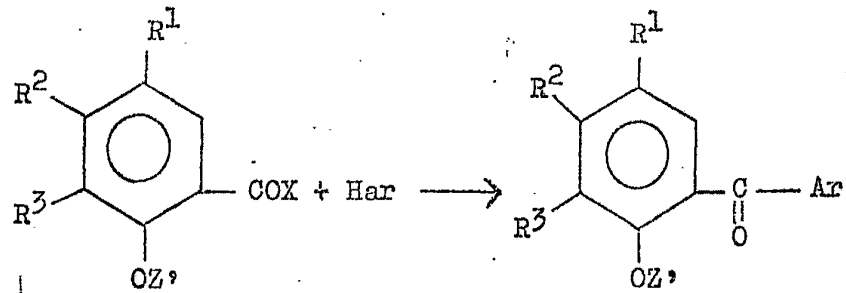
25 Si Z' es un grupo protector, puede eliminarse in situ o subsiguientemente, lo que podría desearse para formar un compuesto de fórmula (I) en que Z' es hidrógeno.

Se puede lograr la reducción de los isómeros no deseados por una elección adecuada de condiciones de reacción siendo el control de temperatura especialmente importante. Idealmente la temperatura de reacción es 20°C a la temperatura de reflujo y preferiblemente desde 80°C hasta la temperatura de reflujo.

30 Similarmente, las benzofenonas pueden prepararse por el siguiente esquema de reacción:

18 APR 1976

1



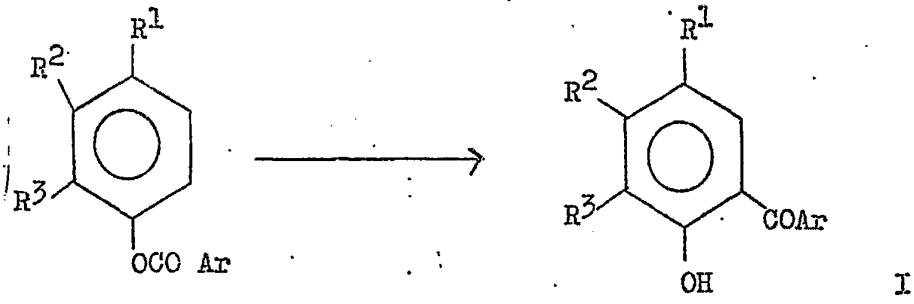
5

siendo aplicables condiciones de reacción similares.

En el caso de la reacción con un compuesto de fórmula ArCOX, puede ser obtenido y aislado el producto inicial de reacción (A) señalado después. Este puede ser sometido a una transposición de Fries utilizando condiciones catalíticas similares a las descritas antes por ejemplo utilizando cloruro de aluminio:

10

15

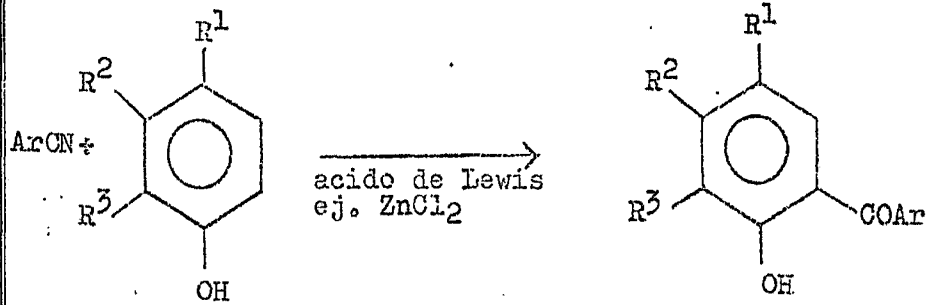


20

Otro ejemplo de la acilación que supone un derivado de A-COOH consiste en el uso del compuesto Ar-CN como agente de acilante. Este proceso modificado se conoce como la Reacción de Houben-Hoesch que transcurre como se muestra a continuación:

25

30





1

Cuando se emplea un grupo hidroxilo Z, en las reacciones anteriores puede llegarse al deseado grupo hidroxilo por ruptura con, por ejemplo, HBr, BF₃, AlCl₃ o HI.

5

Como se ha señalado antes se puede efectuar la preparación de derivados cetónicos tal como la oxima por combinación de una solución de cetona, por ejemplo, una solución acuosa o alcohólica, con un derivado de hidroxilamina, preferiblemente el hidrocioruro, en presencia de una base, por ejemplo hidróxido sodio o potásico.

10

Además, como se estableció antes, la preparación de los derivados acilados de los grupos o-hidroxilo u oxima puede llevarse a cabo por una diversidad de métodos, por ejemplo, por tratamiento de o-hidroxibenzofenona u oxima en una solución básica (por ejemplo piridina o solución acuosa de un hidróxido del grupo IA (tal como hidróxido sódico o potásico) con un anhídrido o haluro de ácido (preferiblemente el cloruro) o con una solución del ácido acilante en presencia del anhídrido de ácido con una traza de catalizador (por ejemplo ácido perclórico - 70%), o por reflujo de o-hidroxibenzofenona u oxima con el ácido acilante.

15

20

25

30

Se ha visto que las o-hidroxibenzofenonas y derivados de las mismas de la presente invención poseen actividad en uno o más de los cuatro ensayos que se utilizan regularmente para detectar la actividad anti-alérgica. Dos de dichos ensayos son ensayos in vitro - los ensayos en cortes de pulmón de cobayas y humanos - y suponen la medida directa de los intermediarios, histamina y sustancia de reacción lenta en anafilaxis (SRS-A) que se sabe que son liberados por los pulmones humanos asmáticos. Con respecto a los compuestos del tipo que comprende la presente invención, un



1 compuesto es considerado activo si se alcanza al menos una
inhibición de un 30% de liberación de SRA-A en el ensayo de
corte de pulmón de cobaya a una dosis de 10 µg/ml o menor.
Según la absorción, distribución y metabolismo del fármaco
5 en ensayo, la actividad en el ensayo de corte de pulmón a
este nivel indica in vivo un intervalo de dosificación de
0,5 a aproximadamente 100 mg/kg por vía oral.

Las otras dos pruebas son ensayos in vivo - la
anafilaxis peritoneal de ratas y de Herxheimer - y reflejan
10 la actividad oral en dos especies diferentes. En el ensayo
de Herxheimer se protegen los cabayas sensibilizados frente
al broncoespasmo inducido por un aerosol de antígeno, mien-
tras que en el ensayo anafiláctico peritoneal en ratas, el
SRS-A que se libera como reacción, se mide directamente.
15 Cuando se ensaya un compuesto activo en estos ensayos in vi
vo, se alcanza actividad a dosis de 300 mg/kg o menores,
normalmente.

Los compuestos de la presente invención presen-
tan actividad en uno o más de los anteriores ensayos (sien-
20 do los compuestos de espectro más amplio aquellos que pre-
sentan actividad antialérgica en los cuatro ensayos) y son
por tanto útiles en el tratamiento profiláctico y terapéuti-
co de enfermedades de hipersensibilidad inmediata que in-
cluyen asma y en el alivio del estado asmático. En ciertos
25 casos se ha visto que los compuestos han resultado útiles
en enfermedades en las que se liberan cantidades excesivas
de prostaglandinas y como estimulante respiratorio. Los com-
puestos tienen una baja toxicidad.

Los compuestos o composiciones de la presente in
30 vención pueden administrarse por distintas vías y según es-



1978

1

te propósito pueden formularse en diversidad de formas. Así los compuestos o composiciones pueden administrarse por vías oral o rectal, tópicamente, parenteralmente, por ejemplo, por inyección y por infusión intra-arterial continua y discontinua, en forma de, por ejemplo, tabletas, pastillas romboidales, tabletas sublinguales, sachets, sellos, elixires, suspensiones, aerosoles, ungüentos, por ejemplo que contienen de 1 a 10% en peso del compuesto activo en una base adecuada, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones y suspensiones para inyección en medios fisiológicamente aceptables, y polvos en envases estériles absorbidos en un material soporte para hacer soluciones para inyecciones. Con ventajas para este propósito, se pueden suministrar las composiciones en forma de dosificación unitaria, conteniendo cada unidad de dosificación preferiblemente de 5 a 500 mg (de 5,0 a 50 mg en el caso de administración parenteral, de 5,0 a 50 mg en el caso de inhalación y de 25 a 500 mg en el caso de administración oral o rectal) de un compuesto de fórmula (I).

5

10

15

20

25

30

Como indican los ensayos anteriormente citados, pueden administrarse dosis de 0,5 a 300 mg/kg por día, preferiblemente 0,5 a 20 mg/kg, de ingrediente activo. Se comprende fácilmente, sin embargo, que la cantidad de compuesto o compuestos de fórmula (I) que se ha de administrar realmente tendrá que ser determinada por un médico, a la luz de todas las circunstancias puestas en relieve, incluyendo el estado que se ha de tratar, la selección del compuesto que se va a administrar y la elección de la vía de administración y por tanto el intervalo de dosificación preferido antes no pretende limitar el alcance de la presente



1 invención en manera alguna.

5 En esta solicitud, la expresión "forma de dosifi-
cación unitaria" se emplea con el significado de una unidad
físicamente discreta que contiene una cantidad individual
de ingrediente activo, generalmente en mezcla con un dilu-
yente farmacéutico del mismo, o también en asociación con
un vehículo farmacéutico, una cantidad de ingrediente acti-
vo tal que se requieran normalmente una o más unidades para
una administración terapéutica aislada o que en el caso de
10 varias unidades tales como tabletas con muesca, se requiera
al menos una fracción tal como la mitad o un cuarto de una
unidad separable para una administración terapéutica aisla-
da.

15 Las formulaciones de la presente invención con-
sistirán normalmente en al menos un compuesto de fórmula
(I) asociado con un vehículo farmacéuticamente aceptable pa-
ra el mismo, esto es mezclado con un vehículo, o diluido
con un vehículo, o encerrado o encapsulado en un vehículo
digerible en forma de una cápsula, sachet, sello, papel u
20 otro receptáculo o por un receptáculo disponible tal como
una ampolla. Un portador o diluyente puede ser un material
sólido, semi-sólido o líquido que sirve de vehículo, exci-
piente o medio para la sustancia terapéuticamente activa.

25 Algunos ejemplos de los diluyentes o vehículos
que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de
la presente invención son lactosa, dextrosa, sacarosa, sor-
bita, manita, propilenglicol, parafina líquida, parafina
blanca blanda, caolín, dióxido de silicio ahumado, celulo-
sa microcristalina, silicato cálcico, sílice, polivinilpi-
30 rrolidina, alcoholcetoestearílico, almidón, almidones modi-



08 ABR 1970

1 ficados, goma acacia, fosfato cálcico, manteca de cacao, es
2 teres etoxilados, aceite de teobroma, aceite de araquís,
3 alginatos, tragacanto, gelatina, sirope B.P., metilcelulo-
4 sa, monolaurato de polioxietilen sorbitano, lactato de etil-
5 lo, hidroxibenzoato de metilo y propilo, trioleato de sorbi-
6 tano, sexquioleato de sorbitano y alcohol oleílico y propul-
7 sores tales como tricloromonofluorometano, diclorodifluoro-
8 metano y diclorotetrafluoroetano. En el caso de tabletas,
9 se puede incorporar un lubricante para evitar la adherencia
10 y aglutinamiento de los ingredientes pulverizados en las ma-
11 trices y sobre el punzón de la máquina de tableteado. Con
12 este propósito se pueden emplear por ejemplo estearatos de
13 aluminio, magnesio o calcio, talco o aceite mineral.

14 Los siguientes Ejemplos ilustran además la in-
15 vención:

EJEMPLO 1

2-Hidroxi-5-metil-4'-clorobenzofenonoxima (sin y anti)

16 a) Se agita 2-hidroxi-5-metil-4'-clorobenzofeno-
17 na (13,5 g, 0,055 moles) con una solución de hidróxido potá-
18 sico (44 g) en agua (150 ml) y después se añade hidrocloru-
19 ro de hidroxilamina (17,4 g, 0,25 moles) refrigerando con
20 hielo. Después de agitar durante toda la noche a la tempera-
21 tura ambiente se añaden 100 ml de agua y se acidula la mez-
22 cla con ácido clorhídrico 5N para dar un precipitado blan-
23 cuzco que se filtra, lava y seca (14,7 g).

24 La recristalización del producto de benceno da
25 2-hidroxi-5-metil-4'-clorobenzofenonoxima (7 g) p.f. 163°C.
26 (Este es el estereoisómero en el cual el grupo oxima -OH y
27 el grupo 4'-clorofenilo están en la posición sin uno en re-
28 lación con otro).
29
30



1 b) Se repite el procedimiento anterior esta vez
utilizando 192 g (0,78 moles) de la benzofenona utilizada
en a). La solución bencénica deposita una segunda y tercera
5 recogida de cristales. La segunda recogida (31,5 g) es una
mezcla de dos formas de la oxima mientras que la tercera re-
cogida (1,9 g) es el estereoisómero en el cual el grupo hi-
droxiloxima y el grupo 4'-clorofenílico están en la posi-
ción anti uno con relación al otro (el p.f. del producto es
145-7°C).

10 El microanálisis de C,H,N,Cl para cada isómero
es satisfactorio.

c) Diacetato de 4'-cloro-2-hidroxi-5-metil-benzo-
fenonoxima

15 Se disuelve la oxima producida en a) arriba
(26,2 g) en anhídrido acético caliente (50 ml) y al enfriar
se separa un sólido. Este se filtra y el filtrado se evapo-
ra a sequedad, dejando un residuo que cristaliza de etanol
para dar el diacetato como segunda recogida (p.f. 136°C).

EJEMPLO 2

20 4'-Cloro-5-etil-2-hidroxibenzofenona

25 Se añade cloruro de aluminio (267 g) en porcio-
nes a lo largo de 30 minutos a una solución agitada de 4-
etilfenol (122,1 g) y cloruro de 4-clorobenzoilo (140 ml)
en 1,1,2,2-tetracloroetano seco (800 ml). Se calienta la
mezcla a 105°C durante 22 horas con agitación, y al enfriar
se añade lentamente una mezcla de hielo (600 g) y ácido
clorhídrico concentrado. Se separa el material residual, se
extrae la fracción acuosa dos veces con cloroformo (200 ml)
30 y las capas orgánicas combinadas se evaporan hasta un acei-
te oscuro que se destila al vacío dando dos fracciones prin-



1 moles) y AlCl_3 (14 g, 0,105 moles) se agitan y tratan con
una solución de cloruro de ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico
5 (12 g, 0,07 moles) en clorobenceno (20 ml). La mezcla se
agita y se calienta a 100°C durante toda la noche. Se añade
la mezcla enfriada a HCl concentrado (10 ml) y hielo, se ex-
trae con éter, y se lava con solución de bicarbonato sódico,
se seca (Na_2SO_4), se filtra y se destila el filtrado para
10 dar (después de eliminación del éter), una fracción princi-
pal de 2-hidroxi-3-metil-4'-clorobenzofenona, p.e. 148-
152°C/0,5 mm (8,18 g) que solidifica en microlaminillas ama-
rillas p.f. 55-58°C.

encontrado: C.68,23; H.4,71; Cl.14,61;

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$ requiere: C.68,16; H.4,49; Cl.14,37%

EJEMPLO 5

15 4-Etil-4'-fluoro-2-hidroxibenzofenona

Se hacen reaccionar juntos 3-etilfenol (24,4 g)
y cloruro de 4-fluorobenzilo (34,9 g) como en el Ejemplo 2
dando tres fracciones principales: B (11,4 g) 126-129°C/
0,07 mmHg; C (7,9 g), 129-132°C/0,06 mmHg; D (5,9 g), 132-
20 150°C/0,06 mmHg, conteniendo todo ~80% del isómero requeri-
do. Por cromatografía en capa fina preparativa se separa B
(4,0 g) para dar el compuesto del título (2,6 g), p.f. 44-
48°C. El mismo compuesto se obtiene utilizando el método
del Ejemplo 4.

EJEMPLO 6

25 4-Etil-4'-fluoro-2-hidroxibenzofenon-oxima.

Se trata 4-etil-4'-fluoro-2-hidroxibenzofenona
(21,0 g, 80% puro) con hidrocioruro de hidroxilamina (24,0
g) de una forma similar a la del Ejemplo 3 para dar, des-
30 pués de recristalización de benceno, el compuesto del títu-



1 lo como un sólido blanco cristalino (10,7 g) p.f. 130-200.

Microanálisis: $C_{15}H_{14}FNO_2$ requiere 69,5%C, 5,4%H,
5,4%N, 7,3%F;
5 encontrado 69,2%C, 5,5%H,
5,2%N, 7,2%F.

EJEMPLO 7

2-Hidroxi-3-metil-4'-clorobenzofenon-oxima

Se añade la cetona del Ejemplo 4 (7,5 g, 0,03 moles) en etanol (18 ml) con agitación, a una solución de hidróxido potásico (85%) (20,74 g, 0,3 moles) en agua (85 ml) a 100C, se trata esta solución coloidal con hidroccloruro de hidroxilamina sólida (8,54 g, 0,12 moles) y se agita durante toda la noche. Se acidifica con HCl 5N para dar un sólido que se filtra, se lava con agua y se agita durante 45 minutos, se trata después con solución de Na_2CO_3 al 5% (30,5 ml), para separar el estereoisómero de oxima no deseado, se filtra, lava con solución de Na_2CO_3 al 5% (100 ml) y después con agua hasta que queda libre de álcali. El sólido seco tiene un p.f. 175-1770C. La recristalización de una mezcla de benceno al 54% y petróleo ligero (p.e. 60-800C) da la oxima, p.f. 1780C ("isómero enlazado") 5,45 g.

encontrado: C.64,25; H.4,79; Cl.13,41; N.5,3%

$C_{14}H_{12}ClCO_2$ requiere: C.64,25; H.4,6; Cl.13,55; N.5,35%

EJEMPLO 8

Acetato de 2-hidroxi-3-metil-4'-clorobenzofenon-oxima

Se calienta anhídrido acético (12 ml) a 600C y se trata con la oxima del Ejemplo 7 (5,25 g, 0,02 moles). Se calienta la mezcla agitada a 800C para disolver la oxima y la solución se enfría entonces inmediatamente en un baño de hielo. Se filtra el sólido precipitado, se lava con pe-



1 tróleo ligero (p.e. 40-60°C) para dar el acetato, 4,8 g,
p.f. 154-156°C.

encontrado: C.63,18; H.4,86; Cl.11,5; N.4,77
5 $C_{16}H_{14}ClNO_3$ requiere: C.63,26; H.4,64; Cl.11,67; N.4,6%.

EJEMPLO 9

2-Hidroxi-3-etilbenzofenona

Este compuesto (44,67 g) se prepara a partir de
benceno (172 g, 2,2 moles) y cloruro de ácido 2-hidroxi-3-
etilbenzoico (63,15 g, 0,34 moles) empleando las mismas con-
10 diciones que en el Ejemplo 4. El p.e. del compuesto es de
123-126°C/0,14 mm, n_D^{22} 1,5081, λ max (película) 1630 cm^{-1} .
Se obtiene el mismo compuesto utilizando el método del Ejem-
plo 2.

EJEMPLO 10

15 2',4'-Dicloro-3-etil-2-hidroxibenzofenona

Se añade cloruro de aluminio (26,7 g) en porcio-
nes a una mezcla agitada de 2-etilfenol (12,2 g) y cloruro
de 2,4-diclorobenzoylo (23,1 g) en 1,1,2,2-tetracloroetano
(100 ml) y después se calienta la mezcla bajo reflujo duran-
20 te 21 horas. Al enfriar, se vierte la solución sobre ácido
clorhídrico concentrado (100 ml) se enfría con hielo (200
g). La fracción orgánica se separa y combina con dos lava-
dos posteriores con cloroformo de la fracción acuosa y des-
pués de esto se lava dos veces con solución de carbonato só-
25 dico acuoso al 10%, se seca sobre sulfato magnésico monohi-
dratado y se evapora hasta un aceite oscuro viscoso (30,0
g). Este aceite se destila al vacío, conteniendo la primera
fracción (156-172°C a 0,06 mmHg) 85% del producto requeri-
do. (Con solución de cloruro férrico se obtiene un color
30 púrpura que indica la presencia de una o-hidroxicetona). El



1 producto cetona se purifica por cromatografía sobre una columna de sílice η_D^{22} 1,6163. El mismo producto se obtiene utilizando el método del Ejemplo 4.

EJEMPLO 11

5 4-Etil-3'-fluoro-2-hidroxibenzofenona

Este compuesto se prepara a partir de 3-etilfenol (12,2 g), cloruro de 3-fluorobenzilo (17,5 g) y cloruro de aluminio (26,7 g) en 1,1,2,2-tetracloroetano (75 ml) utilizando las mismas condiciones que en el Ejemplo 2, pero calentando a reflujo, no a 105°C. El producto se purifica por cromatografía sobre columna de sílice p.f.entre 0 y 20°C. η_o^{22} 1,5962. El mismo producto se obtiene utilizando el método del Ejemplo 4.

EJEMPLO 12

15 Se añade cloruro de 4-clorobenzilo (1,35 g, 0,0077 moles) gota a gota a una solución de 4-etilfenol (0,86 g, 0,0070 moles) en hidróxido sódico acuoso 2,5 N (5,6 ml). Se agita vigorosamente la mezcla durante 15 minutos con lo que se separa un sólido pardo claro. Se diluye la mezcla con agua (10 ml) y se filtra el sólido, se lava con agua (3 x 20 ml) y se seca. Se recristaliza el sólido 20 dos veces de n-hexano para dar cristales pardo claro de 4-clorobenzoato de 4-etilfenilo, p.f. 66,5-67°C.

25 El anterior ester (2,6 g) se calienta con cloruro de aluminio (1,33 g) en tetracloroetano durante 6 horas a 125°C. Se añade una muestra tomada al final de este tiempo sobre ácido clorhídrico diluido y se extrae el material orgánico con cloroformo. El análisis cromatográfico en fase vapor de esta solución no detecta resto de ester, y al comparar con una muestra auténtica demuestra que el producto 30



1 es 4'-cloro-5-etil-2-hidroxibenzofenona.

Se preparan de forma análoga:

5-Etil-2-hidroxi-4'-metilbenzofenona; p.f. 49-51°C. y

5 4'-Cloro-3,5-dietil-2-hidroxibenzofenona p.e. 188°C a 1,4 mm/Hg.

EJEMPLO 13

2-Benzoiloxi-5-etil-4'-clorobenzofenona

10 Se agitan vigorosamente 2-hidroxi-5-etil-4'-clorobenzofenona (5 g, 0,019 moles) en una solución de NaOH (7,5 g, 0,187 moles) en agua (75 ml) y se añade cloruro de benzoilo gota a gota durante 5 minutos. La temperatura se eleva hasta alrededor de 50°C. La mezcla se agita durante 1,5 horas a la temperatura ambiente y se extrae entonces con éter, se lava el éter con solución saturada de NaCl, se
15 seca (Na_2SO_4), se filtra y se evapora para dejar el producto, que se recristaliza de n-hexano para dar cristales blancos del producto deseado, p.f. 79-81°C.

EJEMPLO 14

2-Acetoxi-4'-cloro-5-etilbenzofenona

20 Se refluén 2-hidroxi-5-etil-4'-clorobenzofenona (3 g) en anhídrido acético (10 ml) y ácido acético (1 ml) durante 3,5 horas y se dejan enfriar. Se vierte la mezcla en solución de NaOH diluida y se extrae con cloroformo. Se lava el cloroformo con solución de NaHCO_3 al 10% (50 ml) se
25 seca (MgSO_4) y se evapora para dejar un aceite que se destila, p.e. 160-165°C a 3,5 mm/Hg (2,3 g) para dar el producto deseado.

EJEMPLO 15

5-Etil-2-hidroxi-4'-trifluormetilbenzofenona

30 Se agita cloruro de aluminio (0,6 g, 0,004 mo-



1971

1 les) en diclorometano (2 ml) y se trata con cloruro de 4-
trifluorometilbenzoilo (1 g, 0,0048 moles) (refrigerando en
baño de hielo) y después con 4-etilanol (0,6 g, 0,0044 mo-
5 les) en diclorometano (1 ml). Se agita la mezcla a la tempe-
ratura ambiente y después se vierte sobre hielo y ácido
clorhídrico concentrado y se extrae con cloroformo. La solu-
ción clorofórmica se lava con solución de NaHCO_3 al 10%
(100 ml) se seca (MgSO_4), se filtra y evapora para dejar 5-
10 etil-2-metoxi-4'-trifluormetilbenzofenona (1,2 g) en forma
de un aceite amarillo. Se calienta el último en bromuro de
hidrógeno acuoso al 55% (27,5 ml) a 110-120°C durante 5 ho-
ras. Se evapora la mezcla a sequedad para dejar el producto
requerido.

EJEMPLO 16

5-Etil-2-hidroxi-3'-carboxi- y 3'-carbometoxibenzofenona

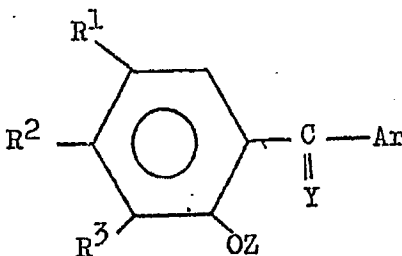
15 Se agita cloruro de aluminio (39,9 g, 0,3 moles)
en diclorometano (133 ml) y se trata con cloruro de 3-carbo-
metoxibenzoilo (59,5 g, 0,3 moles) (refrigerando sobre baño
de hielo) a lo largo de 0,5 horas. Se añade 4-etilanol
20 (40,8 g, 0,3 moles) en diclorometano (70 ml) a la mezcla
agitada y refrigerada, que se agita después a la temperatu-
ra ambiente durante toda la noche. Se trata la mezcla de
reacción como en el Ejemplo 15 para dejar 5-etil-2-metoxi-
3'-carbometoxibenzofenona. Se calienta esta última en bromu-
25 ro de hidrógeno acuoso al 55% (500 ml) a 110-120°C durante
5 horas. Se evapora la mezcla a sequedad para dejar 5-etil-
2-hidroxi-3'-carboxibenzofenona, que se caracteriza por te-
ner correcto el microanálisis de C, H y N. El último ácido
30 carboxílico se refluje entonces toda la noche en metanol
(500 ml) que contiene ácido sulfúrico concentrado (5 ml),

1 se vierte sobre agua (1 L) y se extrae con éter. Los ex-
tractos etéreos combinados se lavan con solución saturada
de NaHCO_3 , se seca (MgSO_4), se filtra y evapora para dejar
el éster deseado, que da un microanálisis satisfactorio.

5 En resumen, la Patente de Invención que se soli-
cita deberá recaer sobre las siguientes:

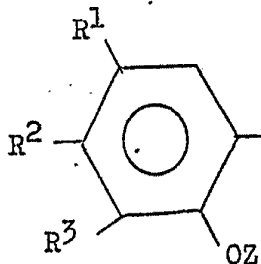
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de benzofenona de fórmula:



donde R^1 , R^2 y R^3 representan hidrógeno o etilo, siendo
uno al menos etilo, Ar es un grupo fenilo sustituido por
uno a tres grupos seleccionados entre cloro, fluor, meti-
lo, carboxilo, COOR^5 y trifluorometilo; Z es hidrógeno o
20 COR^5 ; e Y es O, NOH ó NOCOR^5 , siendo R^5 alquilo de C_{1-4}
o fenilo con tal que cuando R^1 es etilo, R^2 y R^3 son hi-
drógeno e Y y Z son como se definió antes, Ar no es ni 2,4-
ni 3,4-diclorofenilo ni 2-, ni 3-clorofenilo ni 4-fluoro-
fenilo ni 3--metilfenilo.

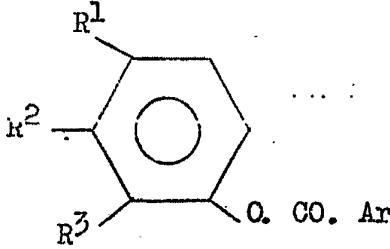
25 caracterizado porque se hace reaccionar un ácido carboxi-
lico de la fórmula A-COOH o un derivado del mismo donde
A se selecciona del grupo



1

o del grupo Ar, en condiciones de acilación de Friedel-Crafts, con un benceno sustituido de fórmula B-H donde B se selecciona de los mismos grupos que A pero es diferente de ellos, para producir un compuesto de fórmula (I) en el que Y es O, siendo posible también obtener un producto inicial de fórmula:

5



10

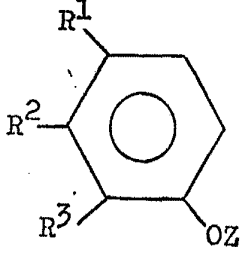
que se somete entonces a una transposición de Fries para producir el compuesto de fórmula (I) y después de esto, si se desea, se hace reaccionar el producto resultante con hidroxilamina en presencia de una base para producir la oxima correspondiente en la que Y es NOH, siendo obtenido entonces un compuesto en el que Z es COR⁵ y/o Y es NOCOR⁵ por acilación de los compuestos antes mencionados en que Z es hidrógeno y/o Y es NOH.

15

20

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde se hace reaccionar un compuesto de fórmula AR-CN ó ArCOX donde X es halógeno con un compuesto de fórmula:

25

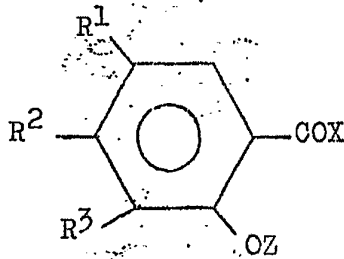


30

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

[Handwritten signature]

1

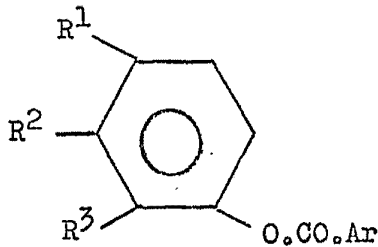


5

en el que X es como se ha definido en la reivindicación 2, con un benceno sustituido de fórmula Ar-H.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el producto inicial obtenido es un compuesto de fórmula

10



15

que se somete entonces a una transposición de Fries para producir el compuesto deseado de fórmula (I).

5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el catalizador para la acilación de Friedel-Crafts es un ácido de Lewis.

20

6.- Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el ácido de Lewis es un haluro de aluminio.

7.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

25

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZOFENONA

30

A handwritten signature or mark, possibly 'E', located at the bottom left of the page.

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de veinticinco pa-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 13 abril 1.976

BERNARDO UNGRIA

p.p.



5

10

15

20

25

