



328495

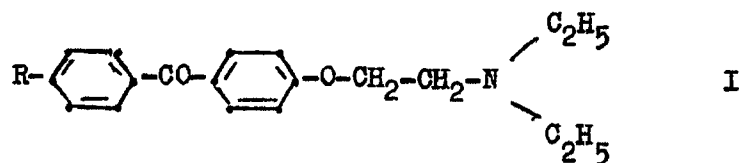
P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BEN-
ZOFENONA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE &
CIE. S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de benzo-
fenona y a un procedimiento para su preparación. Más particular-
mente el invento se refiere a benzofenonas de la fórmula



5. en la que R representa bromo o nitro,

3.28495



y sus sales de adición de ácido, que poseen propiedades quimioterapéuticas y pueden utilizarse como medicamentos para combatir la tuberculosis.

5. En su aspecto de procedimiento, este invento consiste en enlazar un compuesto de la fórmula



en la que R tiene el significado expuesto antes,

con un haluro de dietilaminoetilo y, si se desea, en convertir el producto de la reacción en una sal.

10. Las p-hidroxi-benzofenonas de la fórmula II utilizadas como material de partida pueden prepararse a partir de ésteres fenílicos de ácido benzoico, apropiadamente substituídos, por medio de una reordenación de Fries.

15. Los compuestos de la fórmula II se enlazan ventajosamente con el haluro (por ejemplo, el bromuro o, en especial, el cloruro) de dietilaminoetilo pasando por una sal, de preferencia una sal alcalinometálica como la sal sódica o potásica. Las sales alcalinometálicas pueden prepararse añadiendo un alcoholato de metal alcalino (como el metilato sódico) a una
20. solución del compuesto de la fórmula II. Con tal fin puede usarse cualquier disolvente inerte, por ejemplo hidrocarburos o hidrocarburos halogenados, como el clorobenceno, el tolueno

28 JUN



328495

y el xileno; éteres, por ejemplo el éter glicólico, etc.

Según otro aspecto del procedimiento anterior, el compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato potásico o sódico) en un disolvente inerte, como una cetona (por ejemplo, acetona o metiletilcetona), y después se añade despacio a la solución obtenida un haluro, o su halohidrato, de dietilaminoetilo. El enlace se desarrolla ventajosamente calentando a temperatura de 40° a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional, y de preferencia a unos 55 -85°C.

El invento incluye también la preparación de sales de los derivados benzofenólicos de la fórmula I, por ejemplo las sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, etc., las sales con ácidos orgánicos, como el ácido oxálico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido tartarico y el ácido cítrico, etc.

EJEMPLO 1.

Se disolvieron por calentamiento en una mezcla de 1 litro de clorobenceno y 70 cc de etanol, 85,0 g de 4-hidroxi-4'-bromo-benzofenona. Después de añadir 22 g de metilato sódico, se destiló a la presión normal alrededor de 1/3 de la mezcla disolvente (hasta que se hubo alcanzado la temperatura de ebullición del clorobenceno) y se dejó enfriar la mezcla reaccional. Luego se añadieron a gotas 55 g de cloruro de N-dietilaminoetilo y, una vez terminada la adición, se calentó la mezcla en ebullición durante 10 horas. Se dejó enfriar la

323495



suspensión obtenida, se la extrajo con éter y se lavó el extracto etéreo, consecutivamente, con sosa cáustica al 2% y, cuatro veces, con agua.

5. Después de secar sobre sulfato sódico, se evaporó en vacío el extracto etéreo filtrado. La 4-beta-dietilamino-etoxi-4'-bromo-benzofenona obtenida se purificó por cristalización en éter de petróleo (de gama de ebullición 60-90°); punto de fusión, 75-76°.

10. 2 g del producto así obtenido se disolvieron en 20 cc de éter. Se añadieron a la solución 10 cc de ácido clorhídrico 3-n y se sacudió la mezcla durante 10 minutos. Se separó por filtración la sal precipitada, se la lavó con éter y un poco de agua y se la recrystalizó de 10 cc de alcohol. El clorhidrato así obtenido fundió a 180-182°.

15. La 4-hidroxi-4'-bromo-benzofenona utilizada como material de partida se preparó así:

20. Se disolvieron en 400 cc de nitrobenzono 126 g de éster fenílico de ácido 4-bromo-benzoico y, después de la adición de 90 g de cloruro de aluminio en polvo, se calentó la solución a 60° durante 40 horas. Luego se la dejó enfriar, se la vertió en ácido clorhídrico 3-n enfriado con hielo y se la extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó todavía dos veces con ácido clorhídrico 2-n y luego se extrajo con sosa cáustica al 7,5%, hasta que la solución acuosa alcalina no resulto ya coloreada.
25. Se acidificó el extracto acuoso alcalino con ácido clorhídrico concentrado, se extrajo con éter, se lavó la fase etérea cuatro veces con agua, se la secó sobre sulfato sódico, se la filtró y se evaporó en vacío. Se obtuvo así 4-hidroxi-4'-bromo-benzofenona, que fundió a 192-193°C después de recrystalización



328405

en una mezcla de acetona/benceno (1:10).

EJEMPLO 2.

Ajustándose a las condiciones operatorias que se han expuesto en el ejemplo 1, se convirtió 4-nitro-4'-hidroxi-
5. -benzofenona, de punto de fusión 191-193^o y que se había obtenido a base de éster fenílico de ácido 4-nitro-benzoico, en 4-beta-dietilaminoetoxi-4'-nitro-benzofenona, de punto de fusión 89-90^o.

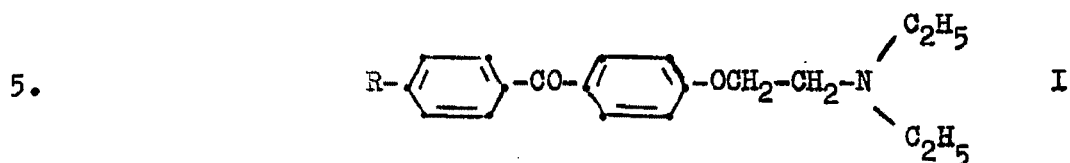


328495

N O T A

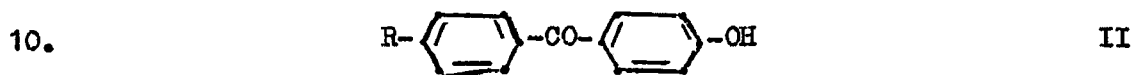
Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones:

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzofenona, de la fórmula



en la que R representa bromo o nitro,

y sus sales de adición de ácido, que consiste en anlazar un compuesto de la fórmula



en la que R tiene el significado expuesto antes,

328495



con un haluro de dietilaminoetilo y, si se desea, en convertir el producto de la reacción en una sal.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse cloruro de dietilaminoetilo.
5. 3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que el enlace se efectúa pasando por una sal de metal alcalino.
4. Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado en que el enlace se efectúa pasando por la sal sódica.
10. 5. Un procedimiento para la preparación de derivados de benzofenona.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 7 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

15.

Madrid, a 28 JUN. 1966

p.a. JAIME ISLAS

ESTADO ESPAÑOL