



PATENTE DE INVENCION
=====

CASE 60-6114/I.

345217

37/HA. _____

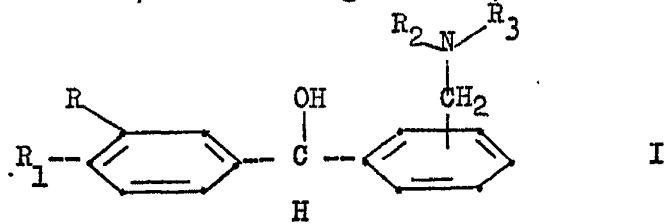
Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de compuestos derivados del alcohol bencílico".

Solicitante SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de derivados de alcohol bencílico, de fórmula general I,





345217

en la que cada una de R y R₁, las que no son necesariamente idénticas,

significa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor, y cada una de

R₂ y R₃, las que no son necesariamente idénticas,

significa un radical alquilo de cadena recta de 1 a 4 átomos de carbono, o, juntamente con el átomo de nitrógeno al que están ligadas, significan un radical

3-azabicyclo[3,2,2]nonilo o un anillo monocíclico saturado de 5 a 7 miembros,

el que puede contener facultativamente un segundo hétero átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, de azufre y de

oxígeno, teniendo el segundo átomo de nitrógeno facultativo un sustituyente

fenilo o un sustituyente alquílico de cadena recta de 1 a 4 átomos de carbono,

y sus sales de adición de ácido.

Los anillos heterocíclicos adecuados que pueden ser representados por R₂ y R₃, junto con el átomo de nitrógeno al cual están ligadas, incluyen los anillos de morfolina, piperidina, hexahidro-
acepina y piperacina.

La invención también proporciona un método para la preparación de compuestos de fórmula general I, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula general II,

345217

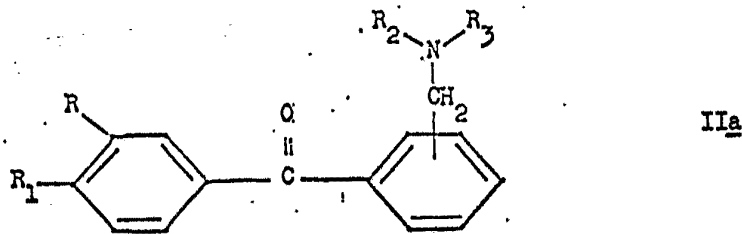


1967

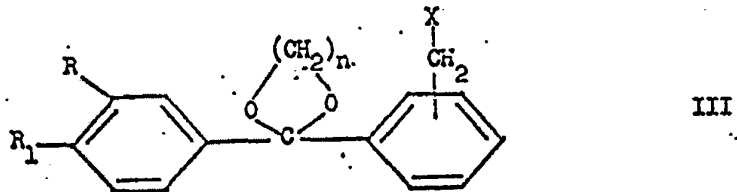
6114/1

métodos descritos en la literatura. Los que no estén descritos específicamente en la literatura pueden prepararse de materiales disponibles en forma análoga a la descrita para los compuestos conocidos.

5 Los materiales iniciales de fórmula II que tienen un sustituyente $\begin{matrix} R_2 \\ \diagdown \\ N-CH_2- \\ \diagup \\ R_3 \end{matrix}$, es decir compuestos de fórmula IIa,



en la que R, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado arriba indicado, pueden prepararse reaccionando un compuesto de fórmula general III,



10 en la que R y R₁ tienen los significados arriba indicados, n significa 2 o 3, y

X significa un átomo de cloro o bromo,

con una amina de fórmula IV,



15 en la que R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados, para proporcionar un intermediario en el que el sustituyente -CH₂X ha sido convertido en un sustituyente $\begin{matrix} R_2 \\ \diagdown \\ -CH_2-N \\ \diagup \\ R_3 \end{matrix}$, y se hidroliza el intermediario con un ácido.



20

345217

El método es particularmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula IIa, en la que el sustituyente $-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{matrix}$ está en una posición orto, y debe tenerse presente que no se han propuesto en el arte previo procedimientos realmente satisfactorios para la preparación de este tipo de compuesto.

La reacción de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV se efectúa adecuadamente a una temperatura de -10° a 50°C , preferentemente 10° a 20°C , en presencia de un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo hexano o un hidrocarburo alifático halogenado tal como el tetracloruro de carbono o diclorometano. La hidrólisis se efectúa preferentemente usando un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, a la temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) hasta la temperatura del reflujo.

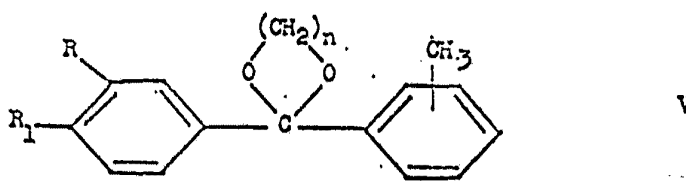
Los compuestos resultantes de fórmula IIa pueden fácilmente aislarse y purificarse mediante las técnicas convencionales.

- 6 -
345217 20 SEP



6114/I

Los compuestos de fórmula III pueden prepararse halogenando un compuesto de fórmula general V ,



en la que R, R₁ y n tienen los significados arriba indicados, con un agente de cloración o bromación.

- 5 La reacción se efectúa adecuadamente usando cloro o bromo elemental u otra fuente positiva de halógeno, por ejemplo N-bromo-succinimida, N-clorofthalimida o N-bromo-N-metilacetamida, como agente de halogenación a una temperatura de 20° a 100°C, pre-ferentemente a la temperatura del reflujo, en un disolvente orgánico
- 10 que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un hidrocarburo alifático halogenado tal como el tetracloruro de carbono o el cloroformo. Cuando se usa cloro o bromo como agente de halogenación, se efectúa la reacción preferentemente en presencia de luz solar o usando una fuente solar artificial; de otro modo se
- 15 efectúa la reacción preferentemente en presencia de luz solar o un activador generador de radicales libres, por ejemplo un peróxido tal como el peróxido de benzoilo.

Los compuestos resultantes de fórmula III pueden aislarse y purificarse mediante las técnicas convencionales.

- 20 Los compuestos de fórmula V pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general VI ,

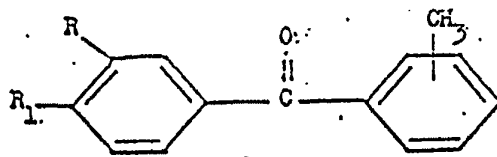
345217

- 7 -

208

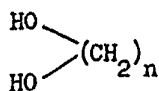


6114/I



VI

en la que R y R₁ tienen los significados arriba indicados,
con un glicol de fórmula VII ,



VII

en la que n tiene el significado arriba indicado.

La reacción se efectúa adecuadamente a una temperatura de
5 75° a 150°C en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condi-
ciones de la reacción, por ejemplo benceno, tolueno, cloro-benceno o
hexano. La reacción se efectúa preferentemente a la temperatura de re-
flujo para facilitar la separación continua de agua. Con el fin de
facilitar la formación de agua, la reacción puede efectuarse en pre-
10 sencia de una cantidad catalítica de iones de hidrógeno proporcionados,
por ejemplo, por un ácido mineral, por ejemplo ácido sulfúrico, o por
un ácido orgánico, por ejemplo ácido benceno-sulfónico o ácido
p-tolueno-sulfónico.

15 Algunas de las benzofenonas de fórmula VI substituidas por
metilo arriba usadas son conocidas y pueden prepararse mediante
métodos descritos en la literatura. Las que no son específicamente
conocidas pueden prepararse de los materiales disponibles en forma
análoga a la descrita para los compuestos conocidos.

20 Los compuestos de fórmula I contienen un átomo de carbono
asimétrico y, por lo tanto, pueden existir en forma racémica o en la
forma de isómeros ópticamente activos. La separación y recuperación
de los isómeros respectivos puede efectuarse fácilmente usando las



345217

técnicas convencionales y tales isómeros quedan incluidos en el alcance de esta invención.

5 Los compuestos de las fórmulas I pueden convertirse en sus sales de adición de ácido mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados. Los ácidos adecuados incluyen el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, benzoico, acético, maleico, p-toluenesulfónico y bencenosulfónico.

10 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido poseen actividad farmacológica. Particularmente poseen efectos antiinflamatorios y anti-diabéticos.

15 Para los usos arriba indicados, las dosificaciones de los compuestos que se administren variará, naturalmente, dependiendo del compuesto usado, el modo de aplicación y la forma de tratamiento. Sin embargo, se obtienen por lo general resultados satisfactorios cuando se aplica un compuesto de fórmula I como base o sal de adición de ácido, en una dosificación diaria de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, facultativamente en varias dosis pequeñas o en forma retard.

20 Los compuestos de las fórmulas I y sus sales de adición de ácido pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo, en forma oral o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean fisiológicamente inertes.



345217

Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

- para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
- para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;
- 5 para soluciones inyectables ; agua, alcoholes, glicerina y aceites o suspensiones ; vegetales.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

- 10 Cada uno de los compuestos farmacológicamente activos arriba indicados puede usarse, por ejemplo, para aplicación oral en la forma de una tableta con la composición siguiente:

- 1 - 3 % de material aglutinante (por ejemplo tragacanto), 3 - 10 % de almidón, 2 - 10 % de talco, 0,25 - 1 % de estearato magnésico, la
- 15 cantidad correspondiente de material activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100 %.

Una formulación representativa del presente invento es una tableta preparada mediante las técnicas convencionales de preparación de tabletas y que contiene los ingredientes siguientes:

20	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso</u>
	compuesto de fórmula I por ejemplo	
	alcohol α -[2-(morfolinometil)fenil]bencílico	40
	tragacanto	2
	lactosa	49,5
25	almidón de maíz	5
	talco	3
	estearato magnésico	0,5

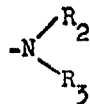
- 10 -
345217



1967

6114 / I

Compuestos preferidos de las fórmulas I son aquellos
en los que cada una de R y R₁ significa un átomo de hidrógeno y



significa un radical 3-azabicyclo[3,2,2]nonilo o morfolina.

Los siguientes Ejemplos no limitativos ilustran adicional-
5 mente el invento.

- 11 -
345217²⁰



6114/I

EJEMPLO 1: 2-morfolinometil-4'-clorobenzofenona.

Etapa A: Preparación de 2-p-clorofenil-2-o-tolil-1,3-dioxolano.

5 Se añaden 44,4 g de 2-metil-4'-clorobenzofenona, 14,1 g de glicol etilénico, 250 cc de benceno y 0,5 g de ácido p-toluenosulfónico a un matraz provisto de un tubo Dean-Stark. La mezcla se agita y se calienta al reflujo durante 48 horas, y luego se separa el disolvente sobre un evaporador rotatorio para obtener 2-p-clorofenil-2-o-tolil-1,3-dioxolano en forma de aceite.

10 Etapa B: Preparación de 2-p-clorofenil-2-(o-bromometilfenil)-1,3-dioxolano.

15 Se añaden 27,5 g de 2-p-clorofenil-2-o-tolil-1,3-dioxolano, 11,6 g de bicarbonato sódico y 150 cc de tetracloruro de carbono a un matraz provisto de un condensador, agitador, embudo gotero y tubo de salida de gas. La mezcla resultante se agita y se irradia con una fuente de luz artificial ("Sun Gun") hasta que se inicia el reflujo, y luego se añaden por gotas 17,6 g de bromo en 60 cc de tetracloruro de carbono. Se calienta la mezcla al reflujo hasta que se pierde el color, y luego se sigue calentando al reflujo durante otras 2 horas. Se filtra la mezcla resultante y se separa el disolvente del filtrado en 20 un vacío sobre un evaporador rotatorio con el fin de obtener 2-p-clorofenil-2-(o-bromometilfenil)-1,3-dioxolano en forma de aceite.

Etapa C: Preparación de 2-morfolinometil-4'-clorobenzofenona.

25 Se añade por gotas una solución de 17,4 g de morfolina en 70 cc de tetracloruro de carbono a una solución enfriada de 25 g del producto aceitoso obtenido en la Etapa B en 150 cc de tetracloruro de carbono. Se agita la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente, luego se filtra y se extrae la capa de tetracloruro de carbono con



345217

250 cc de ácido clorhídrico 2 normal. Se alcaliniza el extracto ácido hasta un pH de 10 mediante la adición de carbonato sódico sólido, y luego se extrae con 250 cc de cloroformo. Se lava la capa de cloroformo con 50 cc de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se filtra. Se concentra el filtrado sobre un evaporador rotatorio y se disuelve el residuo en una mezcla de 50 cc de metanol, 5 cc de agua y 10 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se calienta la solución resultante al reflujo durante 2 días y luego se separa el disolvente sobre un evaporador rotatorio. Se alcaliniza el residuo hasta un pH de 10 con solución de carbonato sódico 2 normal, y se extrae con 250 cc de cloroformo. Se seca el extracto de cloroformo sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra en un vacío sobre un evaporador rotatorio para obtener la 2-morfolinometil-4'-clorobenzofenona en forma de aceite.

Resonancia magnética nuclear (CDCl₃) (60 megaciclos por segundo):

15 4H multiplete a 2,17 ppm $\begin{matrix} \text{N} & \text{---} & \text{CH}_2 \\ & \diagdown & \\ & & \text{CH}_2 \end{matrix}$

4H multiplete a 3,28 ppm $\begin{matrix} & \text{---} & \text{CH}_2 \\ \text{O} & \diagdown & \\ & & \text{CH}_2 \end{matrix}$

2H singlet a 3,47 ppm Ar-CH₂-N

8H multiplete a 7,0-8,0 ppm - protones aromáticos.

EJEMPLO 2: Alcohol α-[2-(morfolinometil)fenil]bencílico.

20 Se añaden 8,0 g (0,21 moléculas-gramo) de hidruro de litio-aluminio y 150 cc de éter dietílico absoluto a un matraz provisto de un agitador, embudo gotero, condensador y tubo de entrada de gas. Se pasa una corriente de nitrógeno a través del sistema y luego se añade por gotas una solución de 29,5 g (0,1 molécula-gramo) de 25 2-benzoilbenzomorfolida en 500 cc de éter dietílico con agitación.

345217



6114 /I

5 Se calienta la mezcla resultante al reflujo durante 7 horas y luego se enfría en un baño de hielo. Se añaden por gotas 50 cc de acetato etílico, 16 cc de hidróxido sódico 2 normal y 24 cc de agua a la mezcla enfriada. Luego se filtra la mezcla y se concentra el filtrado sobre un evaporador rotatorio. Se cristaliza el residuo de pentano con el fin de obtener alcohol α -[2-(morfolinometil)fenil]bencílico con un P.F. de 85-90°C.

EJEMPLO 3: 2-morfolinometilbenzofenona.

Etapa A: Preparación de 2-fenil-2-o-tolil-1,3-dioxolano.

10 Se añaden 44,4 g de 2-metilbenzofenona, 14,1 g de glicol etilénico, 250 cc de benceno y 0,5 g de ácido p-toluenosulfónico a un matraz provisto de un tubo Dean-Stark. La mezcla se agita y se calienta al reflujo durante 48 horas, y luego se separa el disolvente sobre un evaporador rotatorio. Se cristaliza el residuo de benceno/heptano
15 con el fin de obtener 2-fenil-2-o-tolil-1,3-dioxolano con un P.F. de 73-75°C.

Etapa B: Preparación de 2-fenil-2-(o-bromometilfenil)-1,3-dioxolano.

Se añaden 45 g (0,188 moléculas-gramo) de 2-fenil-2-o-tolil-1,3-dioxolano, 21 g (0,25 moléculas-gramo) de bicarbonato sódico y
20 280 cc de tetracloruro de carbono a un matraz provisto de un condensador, agitador, embudo gotero y tubo de salida de gas. La mezcla resultante se agita y se irradia con una fuente de luz artificial ("Sun Gun") hasta que comienza el reflujo, y luego se añaden por gotas 10,8 cc (0,22 moléculas-gramo) de bromo en 95 cc de tetracloruro de carbono.
25 Se calienta la mezcla al reflujo hasta que pierde el color, y luego se sigue calentando al reflujo durante otras 2 horas. Se filtra la mezcla resultante y se separa el disolvente del filtrado en un vacío



345217

sobre un evaporador rotatorio con el fin de obtener 2-fenil-2-(o-bromometilfenil)-1,3-dioxolano.

Etapa C: Preparación de 2-morfolinometilbenzofenona.

Se añade por gotas una solución de 29,0 g de morfolina en
5 150 cc de diclorometano a una solución enfriada de 35,4 g de 2-fenil-2-
(o-bromometilfenil)-1,3-dioxolano en 150 cc de diclorometano. Se
agita la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente, luego se
filtra y se extrae la capa de diclorometano con 250 cc de ácido clor-
hídrico 2 normal. Se alcaliniza el extracto ácido hasta un pH de 10
10 mediante la adición de carbonato sódico sólido y luego se extrae con
250 cc de cloroformo. Se lava la capa de cloroformo con 50 cc de agua,
se seca sobre sulfato magnésico y se filtra. Se concentra el filtrado
sobre un evaporador rotatorio con el fin de obtener 2-morfolinometil-
benzofenona. Se disuelve la base en 75 cc de metanol, se satura la
15 solución resultante con gas de cloruro de hidrógeno y luego se trata
con 150 cc de éter dietílico anhidro y luego se filtra con el fin de
obtener el clorhidrato de 2-morfolinometilbenzofenona con un P.F. de
180-182°C [después de recristalizar de éter dietílico/acetato etílico
(1:2)].

20 EJEMPLO 4: 2-(N-metilpiperacinometil)benzofenona.

Se añade por gotas una solución de 46 g de 1-metilpiperacina
en 150 cc de tetracloruro de carbono a una solución enfriada de 72,5 g
de 2-fenil-2-(o-bromometilfenil)-1,3-dioxolano en 200 cc de tetra-
cloruro de carbono. Se agita la mezcla durante 16 horas a temperatura
25 ambiente, luego se filtra y se extrae la capa de tetracloruro de
carbono con 250 cc de ácido clorhídrico 2 normal. Se alcaliniza el
extracto ácido hasta un pH de 10 mediante la adición de carbonato

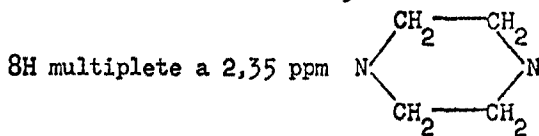
345217 20



sódico sólido y luego se extrae con 250 cc de cloroformo. Se lava la
 capa de cloroformo con 50 cc de agua, se seca sobre sulfato magnésico y
 se filtra. Se concentra el filtrado sobre un evaporador rotatorio con
 el fin de obtener la 2-(N-metilpiperacinometil)benzofenona en forma de
 5 aceite.

Resonancia magnética nuclear (CDCl_3) (60 megaciclos por segundo):

3H singlet a 2,18 ppm CH_3



2H singlet a 3,45 ppm ArCH_2N

10 9H multiplete a 6,9-8,1 ppm - protones aromáticos.

EJEMPLO 5: 2-(N-fenilpiperacinometil)benzofenona.

Se añade por gotas una solución de 74,5 g de N-fenil-
 piperacina en 150 cc de tetracloruro de carbono a una solución enfriada
 de 72,5 g de 2-fenil-2-(o-bromometilfenil)-1,3-dioxolano en 200 cc de
 15 tetracloruro de carbono. Se agita la mezcla durante 16 horas a tempera-
 tura ambiente, luego se filtra y se extrae la capa de tetracloruro de
 carbono con 300 cc de ácido clorhídrico 2 normal. Se alcaliniza el
 extracto ácido hasta un pH de 10 mediante la adición de carbonato
 sódico sólido y luego se extrae con 350 cc de cloroformo. Se lava la
 20 capa de cloroformo con 75 cc de agua, se seca sobre sulfato magnésico y
 se filtra. Se concentra el filtrado sobre un evaporador rotatorio con
 el fin de obtener la 2-(N-fenilpiperacinometil)benzofenona en forma de
 aceite.

Una solución de 13 g de la base libre en 300 cc de éter
 25 dietílico se satura con gas de cloruro de hidrógeno, se separan los



345217

sólidos resultantes por filtración y se recristalizan de etanol absoluto/metanol (2:1) con el fin de obtener el clorhidrato de 2-(N-fenilpiperacinometil)benzofenona con un P.F. de 229-230°C.

EJEMPLO 6: 2-piperidinometilbenzofenona.

5 Se añade por gotas con agitación una solución de 15,0 g de 2-fenil-2-(o-bromometilfenil)-1,3-dioxolano en 25 cc de tetracloruro de carbono a una solución de 7,85 g (0,092 moléculas-gramo) de piperidina en 100 cc de tetracloruro de carbono, de tal modo que la temperatura interna no sobrepase los 20°C. Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente, se filtra y se concentra el filtrado en un vacío. Se añaden 100 cc de ácido clorhídrico 2 normal al aceite resultante, y se agita la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego se alcaliniza con amoníaco concentrado (pH 10). Luego se extrae la mezcla alcalina con 250 cc de cloroformo, se lava la capa de cloroformo con 50 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se separa el disolvente en un vacío con el fin de obtener la 2-piperidinometilbenzofenona en forma de aceite. Se disuelve el aceite en 150 cc de éter dietílico seco y se satura la solución resultante con gas de cloruro de hidrógeno. Se recupera la sal resultante mediante filtración y se cristaliza de 150 cc de una mezcla 1:1 de cloruro metilénico y éter dietílico para obtener el clorhidrato de 2-piperidinometilbenzofenona con un P.F. de 173-175°C.

EJEMPLO 7: 2-acepinometilbenzofenona.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, y usando una cantidad equivalente de hexametenimina en lugar de la piperidina allí usada se obtiene el clorhidrato de 2-acepinometilbenzofenona con un P.F. de 77-80°C.

345217



EJEMPLO 8: 2-dimetilaminometilbenzofenona.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, y usando una cantidad equivalente de dimetilamina en lugar de la piperidina allí usada, se obtiene el clorhidrato de 2-dimetilaminometilbenzofenona con un P.F. de 154,5-155,5°C [después de cristalizar de etanol/éter dietílico (1:1)].

EJEMPLO 9: 2-morfolinometil-4'-fluorobenzofenona.

Etapa A: Preparación de 2-(p-fluorofenil)-2-(o-tolil)-1,3-dioxolano.

10 Siguiendo el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 1 y usando una cantidad equivalente de 2-metil-4'-fluorobenzofenona en lugar de 2-metil-4'-clorobenzofenona, se obtiene el 2-(p-fluorofenil)-2-(o-tolil)-1,3-dioxolano.

Etapa B: Preparación de 2-(p-fluorofenil)-2-(o-bromometilfenil)-1,3-dioxolano.

15 Siguiendo el procedimiento de la Etapa B del Ejemplo 1 y usando una cantidad equivalente de 2-(p-fluorofenil)-2-(o-tolil)-1,3-dioxolano en lugar del 2-(p-clorofenil)-2-(o-tolil)-1,3-dioxolano allí usado, se obtiene el 2-(p-fluorofenil)-2-(o-bromometilfenil)-1,3-dioxolano.

20 Etapa C: Preparación de 2-morfolinometil-4'-fluorobenzofenona.

25 Siguiendo el procedimiento de la Etapa C del Ejemplo 1 y usando una cantidad equivalente de 2-(p-fluorofenil)-2-(o-bromometilfenil)-1,3-dioxolano en lugar del 2-(p-clorofenil)-2-(o-bromometilfenil)-1,3-dioxolano allí usado, se obtiene la 2-morfolinometil-4'-fluorobenzofenona con un P.F. de 79-81°C (después de cristalizar de pentano).



345217

EJEMPLO 10: 2-morfolinometil-3',4'-diclorobenzofenona.

Etapa A: Preparación de 2-(3,4-diclorofenil)-2-(o-tolil)-1,3-dioxolano.

5 Siguiendo el procedimiento de la Etapa A del Ejemplo 1 y usando una cantidad equivalente de 2-metil-3',4'-diclorobenzofenona en lugar de 2-metil-4'-clorobenzofenona, se obtiene el 2-(3,4-diclorofenil)-2-(o-tolil)-1,3-dioxolano.

Etapa B: Preparación de 2-(3,4-diclorofenil)-2-(o-bromometilfenil)-1,3-dioxolano.

10 Siguiendo el procedimiento de la Etapa B del Ejemplo 1 y usando una cantidad equivalente de 2-(3,4-diclorofenil)-2-(o-tolil)-1,3-dioxolano en lugar del 2-(p-clorofenil)-2-(o-tolil)-1,3-dioxolano allí usado, se obtiene el 2-(3,4-diclorofenil)-2-(o-bromometilfenil)-1,3-dioxolano.

Etapa C: Preparación de 2-morfolinometil-3',4'-diclorobenzofenona.

15 Siguiendo el procedimiento de la Etapa C del Ejemplo 1 y usando una cantidad equivalente de 2-(3,4-diclorofenil)-2-(o-bromometilfenil)-1,3-dioxolano en lugar del 2-(p-clorofenil)-2-(o-bromometilfenil)-1,3-dioxolano allí usado, se obtiene la 2-morfolinometil-3',4'-diclorobenzofenona con un P.F. de 171-173°C [después de cristali-
20 zar de tetrahidrofurano/éter dietílico (1:1)].

EJEMPLO 11: Alcohol α-[2-(morfolinometil)fenil]-p-fluorobencílico.

Se añade por gotas con agitación en el transcurso de dos horas una solución de 31,3 g (0,10 moléculas-gramo) de 2-(p-fluorobenzoil)benzomorfolida en 150 cc de tetrahidrofurano a un matraz al que
25 se ha introducido gas de nitrógeno y que contiene 9,1 g (0,25 moléculas-gramo) de hidruro de litio-aluminio y 150 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se calienta la mezcla al reflujo durante 1 hora y luego

- 19 -
345217



2 1967

6114/I

se enfría en un baño de hielo. Se añaden por gotas a la mezcla enfriada 18,2 cc de hidróxido sódico 2 normal y 27,3 cc de agua. Luego se añaden 25 g de sulfato sódico anhidro a la mezcla resultante. Se separa el material sólido por filtración, se lava con 50 cc de tetrahidro-
5 furano y se evaporan los filtrados reunidos de tetrahidrofurano sobre un evaporador rotatorio con el fin de obtener el alcohol α -[2-(morfolinometil)fenil]-p-fluorobencílico con un P.F. de 73-75°C [después de cristalizar de metanol/agua (5:1)].

EJEMPLO 12: Alcohol α -[2-(morfolinometil)fenil]-3,4-diclorobencílico.

10 Se añaden por gotas con agitación en el transcurso de dos horas 18,2 g (0,05 moléculas-gramo) de 2-(3,4-diclorobenzoil)benzo-
morfolida en 300 cc de tetrahidrofurano absoluto a un matraz al que se ha introducido gas de nitrógeno y que contiene 4,5 g (0,12 moléculas-
15 gramo) de hidruro de litio-aluminio y 100 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se calienta la mezcla al reflujo durante 1 hora y luego se enfría en un baño de hielo. Se añaden por gotas a la mezcla enfriada 9 cc de hidróxido sódico 2 normal y 13,5 cc de agua. Luego se añaden 25 g de sulfato sódico anhidro a la mezcla resultante. Se separa el material sólido por filtración, se lava con 50 cc de tetrahidrofurano y se eva-
20 poran los filtrados reunidos de tetrahidrofurano sobre un evaporador rotatorio con el fin de obtener el alcohol α -[2-(morfolinometil)fenil]-3,4-diclorobencílico con un P.F. de 93-94°C (después de cristalizar de etanol al 95 %).

EJEMPLO 13: Alcohol α -[2-(morfolinometil)fenil]bencílico

25 (del compuesto de fórmula IIa)

Se añaden 3,8 g (0,10 moléculas-gramo) de hidruro de litio-aluminio y 250 cc de tetrahidrofurano anhidro a un matraz provisto de un

345217²⁰



6114/I

agitador, embudo gotero, condensador y tubo de entrada de gas. Se pasa
nitrógeno a través del sistema y luego se añade por gotas con agitación
una solución de 28,1 g (0,10 moléculas-gramo) de 2-morfolinometilbenzo-
fenona (véase el Ejemplo 3) en 200 cc de tetrahidrofurano. Se agita la
5 mezcla resultante durante 12 horas a la temperatura ambiente y luego se
enfía en un baño de hielo. Se añaden por gotas a la mezcla enfriada
7,6 cc de agua y 11,4 cc de hidróxido sódico 2 normal. Luego se filtra
la mezcla y se concentra el filtrado sobre un evaporador rotatorio. Se
cristaliza el residuo de pentano con el fin de obtener el alcohol
10 α -[2-(morfolinometil)fenil]bencílico con un P.F. de 85-90°C.

EJEMPLO 14: Alcohol α -[2-(morfolinometil)fenil]-p-fluorobencílico
(del compuesto de fórmula IIa)

Se añaden 3,8 g (0,10 moléculas-gramo) de hidruro de litio-
aluminio y 250 cc de tetrahidrofurano anhidro a un matraz provisto de un
15 agitador, embudo gotero, condensador y tubo de entrada de gas. Se pasa
una corriente de nitrógeno a través del sistema y luego se añade por
gotas con agitación una solución de 29,9 g (0,10 moléculas-gramo) de
2-morfolinometil-4'-fluorobenzofenona (véase el Ejemplo 9) en 200 cc
de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla resultante durante 12 horas a
20 temperatura ambiente y luego se enfía en un baño de hielo. Se añaden
por gotas a la mezcla enfriada 7,6 cc de agua y 11,4 cc de hidróxido
sódico 2 normal. Luego se filtra la mezcla y se concentra el filtrado
sobre un evaporador rotatorio. Se cristaliza el residuo de metanol/agua
(5:1) con el fin de obtener el alcohol α -[2-(morfolinometil)fenil]-
25 p-fluorobencílico con un P.F. de 73-75°C.



1967 6114/I

345217

EJEMPLO 15: Alcohol α -[2-(morfolinometil)fenil]-3,4-diclorobencílico
(del compuesto de fórmula IIa)

Se añaden 3,8 g (0,10 moléculas-gramo) de hidruro de litio-
aluminio y 250 cc de tetrahidrofurano anhidro a un matraz provisto de
5 un agitador, embudo gotero, condensador y tubo de entrada de gas. Se
pasa una corriente de nitrógeno a través del sistema y luego se añade
por gotas una solución de 35 g (0,10 moléculas-gramo) de 2-morfolino-
metil-3',4'-diclorobenzofenona (véase el Ejemplo 10) en 200 cc de
tetrahidrofurano con agitación. Se agita la mezcla resultante durante
10 12 horas a la temperatura ambiente y luego se enfría en un baño de
hielo. Se añaden por gotas a la mezcla enfriada 7,6 cc de agua y
11,4 cc de hidróxido sódico 2 normal. Luego se filtra la mezcla y se
concentra el filtrado sobre un evaporador rotatorio. Se cristaliza el
residuo de etanol al 95 % con el fin de obtener el alcohol
15 α -[2-(morfolinometil)fenil]-3,4-diclorobencílico con un P.F. de
93-94°C.

Los intermediarios siguientes se obtienen en forma análoga
a la descrita en los Ejemplos 1 y 3 a 10:

- 4-morfolinometilbenzofenona (clorhidrato, P.F. 194-196°C)
- 20 3-morfolinometilbenzofenona (clorhidrato, P.F. 241-243°C)
- 3-[N-(3-azabicyclo[3,2,2]nonil)metil]benzofenona
(clorhidrato, P.F. 187-190°C)
- 4-[N-(3-azabicyclo[3,2,2]nonil)metil]benzofenona
(clorhidrato, P.F. 253-256°C)

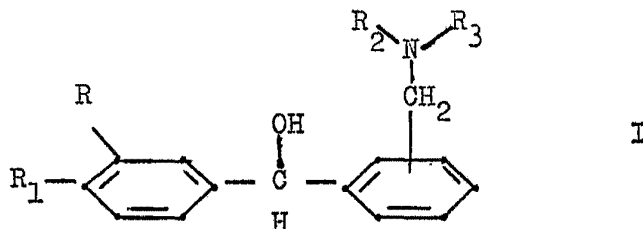
345217
N O T A



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 Norteamérica con fecha 22 de septiembre de 1.966, bajo el número 581.152, acogándose por 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:

15. "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DEL ALCOHOL BENCILICO"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos derivados del alcohol bencílico de fórmula general I,



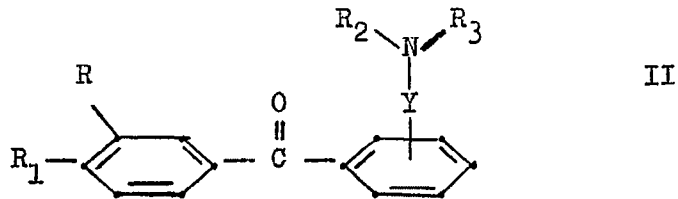
en la que cada una de R y R₁, las que no son necesariamente idénticas, significa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor, y cada una de R₂ y R₃, las que no son necesariamente idénticas, significa un radical alquí

345217

20 SEP 1957



- lo de cadena recta de 1 a 4 átomos de carbono, o, juntamente con el átomo de nitrógeno al que están ligadas, significan un radical 3-azabicyclo[3,2,2]nonilo o un anillo monocíclico saturado de 5 a 7 miembros,
5. el que puede contener facultativamente un segundo hetero átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, de azufre y de oxígeno, teniendo el segundo átomo de nitrógeno facultativo un sustituyente fenilo o un sustituyente alquílico de cadena recta de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula general II,
- 10.



en la que R, R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados, e Y significa un grupo $\begin{matrix} \diagup \\ \text{C=O} \\ \diagdown \end{matrix}$ o $-\text{CH}_2-$.

15. 2^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reducción a una temperatura de 20° a 85°C usando hidruro de litio-aluminio como agente de reducción en presencia de tetrahidrofurano o éter dietílico.

20. 3^a.- Procedimiento para la preparación de compuestos derivados del alcohol bencílico; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.



345217

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas, escritas a maquina por una sola cara.

Madrid, 20 SEP 1967

SANDOZ, A.G.,

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEI
Firmado: F. Hernández Ruls

A large, stylized handwritten signature in black ink. The signature is highly cursive and loops around itself, partially overlapping the typed text below it. It appears to be the signature of the person mentioned in the typed text, F. Hernández Ruls.