

37505



PATENTE DE INVENCION

=====  
Case 60-6114/II.

37/HA.

## Memoria Descriptiva

sobre:

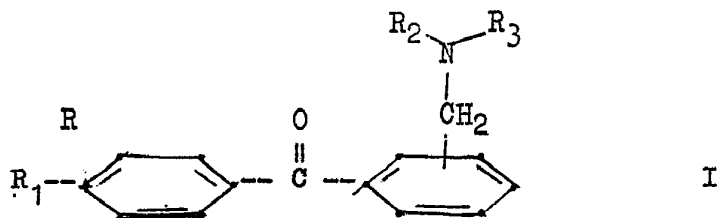
"Procedimiento para la preparación de compuestos derivados del alcohol bencílico".

\_\_\_\_\_

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

=====

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





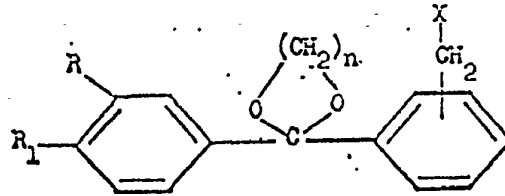
en la que cada una de R y R<sub>1</sub>, las que no son necesariamente idénticas, significa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor, y cada una de

5 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, 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  
10 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  
15 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 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están  
20 ligadas, incluyen los anillos de morfolina, piperidina, hexahidro-  
acepina y piperacina.

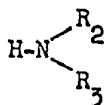


La invención también proporciona un método para la preparación de compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II,



II

5            en la que R y R<sub>1</sub> tienen los significados arriba indicados,  
                 n significa 2 o 3, y  
                 X significa un átomo de cloro o bromo,  
con una amina de fórmula III,



III

en la que  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  tienen los significados arriba indicados, para proporcionar un intermediario en el que el sustituyente  $-\text{CH}_2\text{X}$  ha sido convertido en un sustituyente  $-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{R}_2 \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{R}_3 \end{array}$ , y se hidroliza el intermediario con un ácido, y cuando se desea una sal de adición de ácido, se salifica el compuesto resultante de fórmula I .

5

del invento

El procedimiento es particularmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula I , en la que el sustituyente  $-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{R}_2 \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{R}_3 \end{array}$  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.

10

La reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III se efectúa adecuadamente a una temperatura de  $-10^\circ$  a  $50^\circ\text{C}$ , preferentemente  $10^\circ$  a  $20^\circ\text{C}$ , 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  $20^\circ\text{C}$ ) hasta la temperatura del reflujo.

15

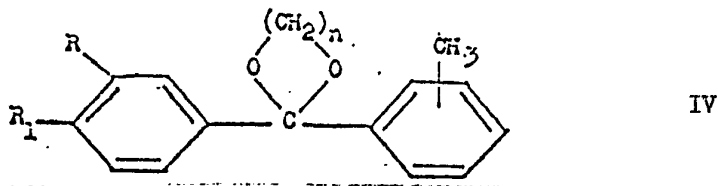
Los compuestos resultantes de fórmula I pueden fácilmente aislarse y purificarse mediante las técnicas convencionales.

20

Los compuestos de fórmula II son compuestos nuevos y éstos y su preparación también quedan incluidos en la presente invención.



Los compuestos de fórmula II pueden prepararse halogenando un compuesto de fórmula general IV,



en la que R, R<sub>1</sub> y n tienen los significados arriba indicados, con un agente de cloración o bromación.

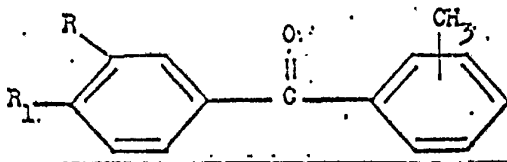
5                   La reacción se efectúa adecuadamente usando cloro o bromo elemental u otra fuente positiva de halógeno, por ejemplo N-bromo-succinimida, N-cloroftalimida o N-bromo-N-metilacetamida, como agente de halogenación a una temperatura de 20° a 100°C, pre-ferentemente a la temperatura del 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

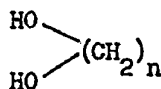
15 efectúa la reacción preferentemente en presencia de luz solar o un activador generador de radicales libres, por ejemplo un peróxido tal como el peróxido de benzoino.

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

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



en la que R y R<sub>1</sub> tienen los significados arriba indicados,  
con un glicol de fórmula VI ,



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 V 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.



Los compuestos de fórmula 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.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido poseen actividad farmacológica. En particular poseen efectos anti-inflamatorios.

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.

Los compuestos de fórmula 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.



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:

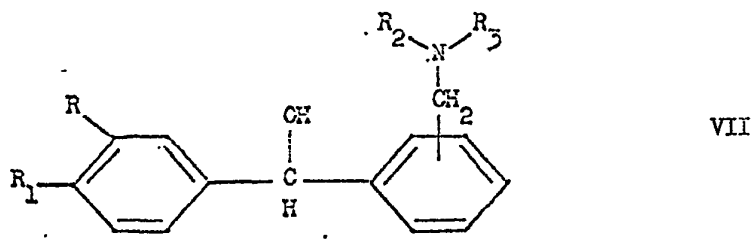
1 - 3 % de material aglutinante (por ejemplo tragacanto), 3 - 10 % de almidón, 2 - 10 % de talco, 0,25 - 1 % de estearato magnésico, la 15 cantidad correspondiente de material activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100 %.

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	
	clorhidrato de 2-morfolinometil-benzofenona	40
	tragacanto	2
	lactosa	49,5
25	almidón de maíz	5
	talco	3
	estearato magnésico	0,5

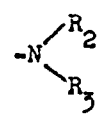


Los compuestos de fórmula I también son intermediarios importantes para la preparación de compuestos farmacéuticamente activos tales como aquellos de fórmula VII,



en la que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado arriba indicado.

5                    Compuestos preferidos de            fórmula I            son aquellos en los que cada una de R y R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno y

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

Los siguientes Ejemplos no limitativos ilustran adicionalmente el invento.



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

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

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.

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

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 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.

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



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 ( $\text{CDCl}_3$ ) (60 megaciclos por segundo):

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

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

2H singlet a 3,47 ppm Ar-CH<sub>2</sub>-N

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



EJEMPLO 2: 2-morfolinometilbenzofenona.

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

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  
5 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  
con el fin de obtener 2-fenil-2-o-tolil-1,3-dioxolano con un  
P.F. de 73-75°C.

10 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  
280 cc de tetracloruro de carbono a un matraz provisto de un condensa-  
dor, agitador, embudo gotero y tubo de salida de gas. La mezcla resul-  
15 tante 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.  
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  
20 mezcla resultante y se separa el disolvente del filtrado en un vacío



sobre un evaporador rotatorio con el fin de obtener 2-fenil-2-(o-bromo-  
metilfenil)-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 recrystalizar de éter dietílico/acetato etílico  
(1:2)].

20 EJEMPLO 3: 2-(N-metilpiperacinometil)benzofenona.

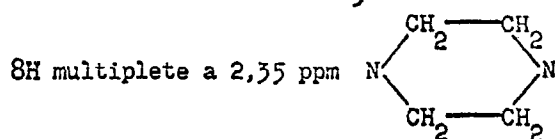
Se añade por gotas una solución de 46 g de 1-metilpiperacina  
en 150 cc de tetracloruro de carbono a una solución enfriada de 72,5 g  
de 2-fenil-2-(o-bromometilfenil)-1,3-dioxolano en 200 cc de tetra-  
cloruro de carbono. Se agita la mezcla durante 16 horas a temperatura  
25 ambiente, luego se filtra 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



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 ( $\text{CDCl}_3$ ) (60 megaciclos por segundo):

3H singlet a 2,18 ppm  $\text{CH}_3$



2H singlet a 3,45 ppm  $\text{ArCH}_2\text{N}$

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

EJEMPLO 4: 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 enfiada  
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



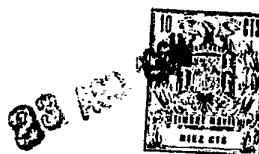
sólidos resultantes por filtración y se recristalizan de etanol absoluto/metanol (2:1) con el fin de obtener el clorhidrato de 2-(N-fenilpiperacinoetil)benzofenona con un P.F. de 229-230°C.

EJEMPLO 5: 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  
10 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,  
15 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  
20 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 6: 2-acepinometilbenzofenona.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, y usando una cantidad equivalente de hexametilamina en lugar de la piperidina allí usada se obtiene el clorhidrato de 2-acepinometilbenzofenona con un P.F. de 77-80°C.



EJEMPLO 7: 2-dimetilaminometilbenzofenona.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, 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 8: 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).



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

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

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.

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.

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 cristalizar de tetrahidrofurano/éter dietílico (1:1)].

Los compuestos siguientes se obtienen en forma análoga a la descrita en los Ejemplos precedentes:

4-morfolinometilbenzofenona (clorhidrato, P.F. 194-196°C)

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)

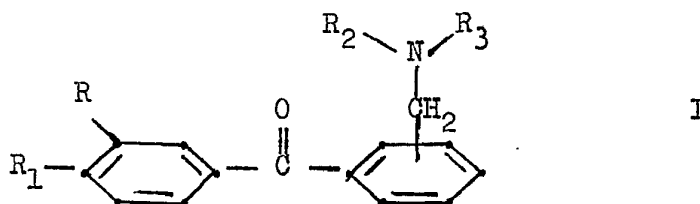


N O T A

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, acogiéndose 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 bencilico, de fórmula general I,



en la que cada una de R y R<sub>1</sub>, las que no son necesariamente idénticas, significa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor, y cada una de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, las que no son necesariamente idénticas, significa un radical alquilo de cadena recta de 1 a 4 átomos de carbono, o,

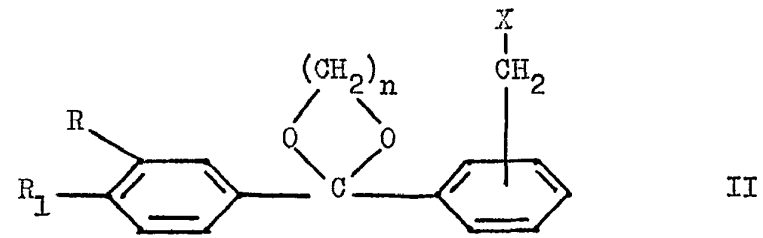
25.

15 NOV 1954

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 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 reacciona un compuesto de fórmula general II,

5.

10.



15.

en la que R y R<sub>1</sub> se definen como anteriormente, n significa 2 ó 3 y X representa un átomo de cloro o bromo, con una amina de fórmula III,

20.



en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados arriba indicados, para proporcionar un intermediario en el que el sustituyente -CH<sub>2</sub>X ha sido convertido en un sustituyente -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>), y se hidroliza el intermediario con un ácido.

25.

tituyente -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>), y se hidroliza el intermediario con un ácido.

30.

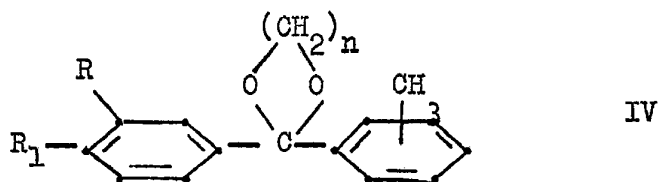
2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción del compuesto de fórmula II con el compuesto de fórmula III, se efectúa a



rometano.

- 3<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se efectúa la hidrólisis usando un ácido mineral a una temperatura de 20°C hasta la temperatura del reflujo.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el compuesto de fórmula II se ha obtenido mediante halogenación de un compuesto de fórmula IV,



10. en la que R, R<sub>1</sub> y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1., con un agente de cloración o bromación.

15. 5<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado porque se efectúa la halogenación usando cloro o bromo elemental a una temperatura de 20° a 100°C en presencia de un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, y se refuerza por la presencia de rayos de sol o usando una fuente de sol artificial.

20. 6<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 4 ó 5, caracterizado porque se ha obtenido el compuesto de fórmula IV mediante reacción de un compuesto de fórmula V,



una temperatura de 10° a 20° C en presencia de hexano, tetracloruro de carbono o diclorometano.

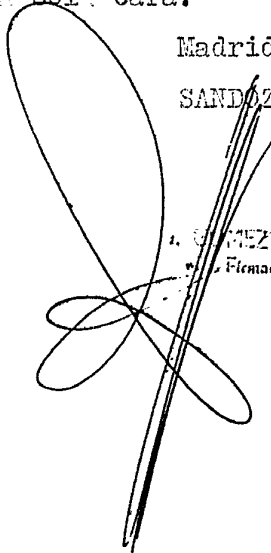
5. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se efectúa la hidrólisis usando un ácido mineral a una temperatura de 20° C hasta la temperatura del reflujo.

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

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

15 NOV. 1969

Madrid,  
SANDÓZ, A.G.,

  
S. GONZÁLEZ ACEBO Y MODEI  
Firmado: F. Hernández Rula