

422988

422988



memoria descriptiva

FC- 10-11-75

Int. Cl.²: C07F/A61K

PATENTE DE INVENCION =====

Que se solicita en España por veinte años, a favor de FARMA-LEPORI, S.A. y D. LUIS LEPORI RENAULT de nacionalidad Española e Italiana, respectivamente, residentes en BARCELONA (17), Osio, n.ºs. 7 y 9, por:

"NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-CLORO-(3',5',DIMETOXI-4' BETA-MORFOLINOETOXI)-BENZOFENONA (BASE Y CLORHIDRATO)"

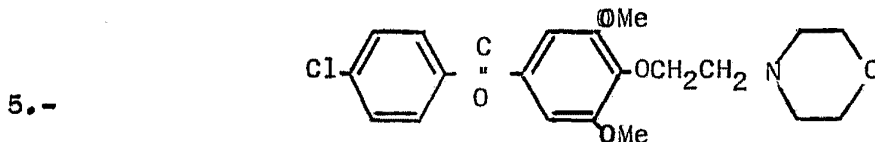
... oOo ...

422988

-2-



El 4-cloro- (3', 5', dimetoxi-4' beta-morfolinoetoxi) benzofenona es un derivado sintético de la benzofenona con la siguiente fórmula estructural:



Las pruebas clínicas han demostrado para esta sustancia una particular eficacia como calmante de la tos producida por laringotraqueítis, bronquitis, broncopulmonitis, tosferina, gripe, y otros.

10.- El producto se presenta como polvo cristalino blanco ó blanco amarillento. Soluble, como base, en etanol, metanol, acetona, benceno y cloroformo e insoluble en agua. Como clorhidrato, soluble en agua, etanol, metanol e insoluble en benceno y eter etílico.

15.- La base funde a 102º C mientras que el clorhidrato lo hace a 185 - 189º C.

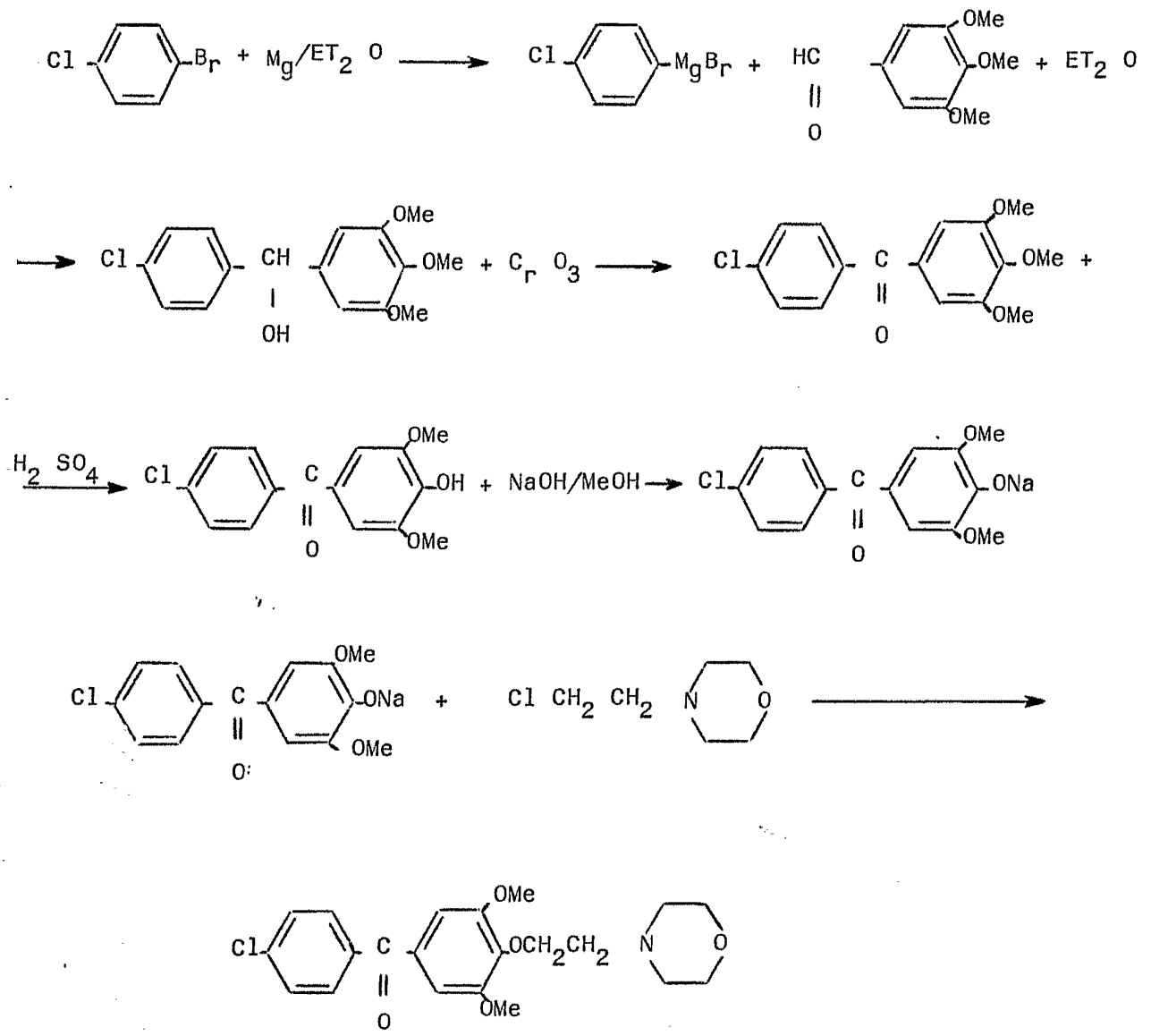
ESQUEMA DE LA SINTESIS DE LA DIMECLOFENONA

20.- 4-cloro- (3', 5', dimetoxi-4' beta-morfolinoetoxi) - benzo-

422988



fenona.



422988

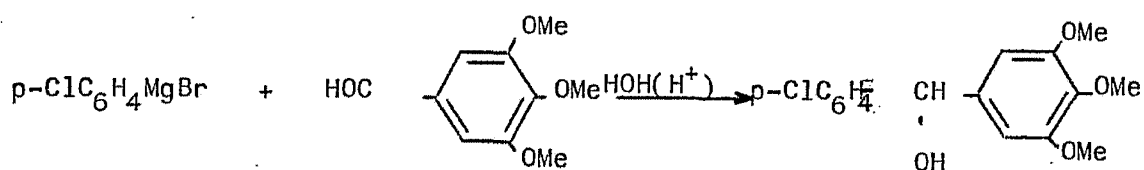
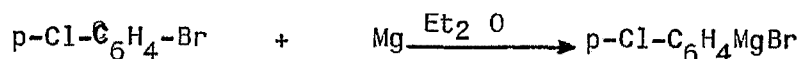
-4-



p-CLOROFENIL-(3,4,5-TRIMETOXI)-CARBINOL

p-CLOROFENIL-(3,4,5-TRIMETOXI)-METANOL

p-CLOROFENIL-(3,4,5,7-TRIMETOXI)-ALCOHOL

C₁₆H₁₇ClO₄

P.M.

308,77

REACTIVOS

p-clorobromobenceno	gr 192 (1 M)
magnesio metálico en granalla	" 26,75 (1,1 M)
iodo metálico (cantidad suficiente)	
3,4,5-trimetoxibenzaldehido	gr 176 (0,9 M)
5.- eter etílico anhidro	ml 1000 (100 + 900)
eter etílico anhidro	ml 2650
amonio cloruro	gr 100
ácido clorhídrico concentrado	ml 150
eter etílico comercial	ml 400

10.-

En un balón de tres bocas de 6 Lt. provisto de agitador

422988

-5-



termómetro, refrigerante a reflujo protegido con tubo de cloruro cálcico y de un embudo separador, todo perfectamente seco mediante previo calentamiento a 110°C, echamos 26,75 grs. de magnesio granalla.

5.- Se añaden 100 ml. de Eter etílico anhidro (destilado sobre sodio) hasta cubrir la capa de Magnesio y se empieza a agitar lentamente.

Se añaden algunos cristales de Iodo y después a través del embudo separador se introducen 20 ml. de solución de p-clo-

10.- robromobenceno (192 grs. de p-clorobromobenceno en 900 ml. de Eter etílico).

Se calienta a 30-33°C para iniciar la reacción y una vez empezada (la fase eterea sobrenadante al magnesio se en turbia), se suprime el calentamiento, se aumenta la agita-

15.- ción y se añade el resto de la solución de halogenuro a una velocidad tal que mantenga un reflujo suave del disolvente.

Terminada la adición de la disolución de halogenuro (que du ra alrededor de hora a hora y media) la reacción se completa calentando a reflujo durante 50 minutos. Al final, en

20.- el seno de la mezcla de reacción se notan solamente trazas

422988

-6-



de magnesio.

Se inicia ahora, con eficiente agitación y a través del embudo separador la adición de la solución eterea anhidra del trimetoxibenzaldehido, previamente preparada en caliente. La adición de la solución aldehídica se efectua de tal manera que mantenga un reflujo suave del disolvente. Terminada la adición de la solución aldehídica (la mezcla de reacción se presenta como una densa suspensión finamente dividida y en la que es importante regular la agitación de modo que no se formen ni grumos ni precipitado), la reacción se completa continuando la agitación durante 50 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría con baño de circulación de agua corriente y se hidroliza con cuidado añadiendo una solución fría de 100 grs. de cloruro amónico en 1 Lt. de agua. Se continua la agitación, se añaden 150 ml. de clorhídrico concentrado y se separa la fase etérea. La fase acuosa se extrae dos veces con dos porciones de 200 ml. de éter etílico; los extractos etéreos reunidos se lavan dos veces con 2 porciones de 300 ml. de agua, secando la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro.

422988

-7-



Se filtra y el filtrado se evapora a sequedad a presión reducida.

Se obtienen así 215-240 grs. (78-86%) de un residuo oleoso que solidifica lentamente. El producto sólido funde a 80-

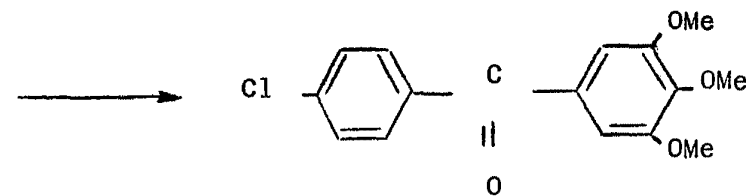
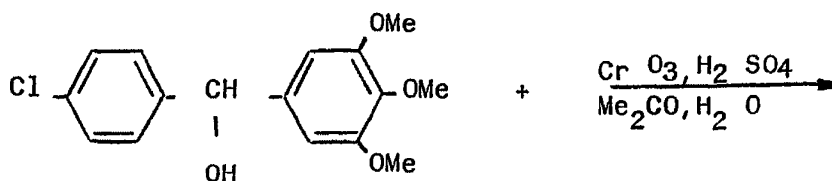
5.- 90°C y como tal se pasa a la siguiente reacción.

Recristalizado de benceno funde a 100-101°C.

Si el producto obtenido presentase un punto de fusión inferior a 80°C es oportuno lavarlo con una pequeña cantidad de éter de petróleo para eliminar eventuales trazas de

10.- p-clorobenceno sin reaccionar.

p-CLORO-(3',4',5'-TRIMETOXI)-BENZOFENONA
4-CLORO-(3',4',5'-TRIMETOXI)-BENZOFENONA



$C_{16}H_{15}ClO_4$

p. M.

306,76

422988

-8-



REACTIVOS

	p-clorofenil-(3,4,5-trimetoxifenil)-carbinol	gr 201 (0,65M)
	acetona resistente al permanganato	ml 600
	ácido sulfúrico concentrado	ml 70
5.-	agua	ml 260
	anhídrido crómico	gr 80
	éter etílico	ml 2500
	solución acuosa de Na_2CO_3 al 5%	ml 400

10.- En un balón de tres bocas, provisto de agitador, termómetro, refrigerante a reflujo y embudo separador, se echa una disolución de 201 grs. de carbinol crudo (procedente de la reacción anterior) en 600 ml. de acetona permanganato resistente (la acetona no debe ser decolorada por una disolución acuosa y ácida de permanganato potásico).

15.- Se inicia la agitación y se añade mediante el embudo separador una disolución de 80 grs. de anhídrido crómico en una mezcla de 70 ml. de ácido sulfúrico concentrado y 260 ml. de agua. La reacción es exotérmica y la adición de la disolución oxidante se debe regular de tal modo que la mezcla de reacción no supere los 30°C. Eventualmente se puede

20.-

422988

-9-



refrigerar con baño de circulación de agua corriente. Después de haber añadido de la tercera parte a la mitad de la solución oxidante, en el seno de la mezcla de reacción se forma un precipitado. A veces este precipitado no se forma pero esto no perjudica el proceso de la oxidación.

5.- Terminada la adición de la solución oxidante la mezcla de reacción se mantiene bajo agitación y a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evapora la acetona a presión reducida y el residuo diluido con 1.250 ml. de agua se extrae tres veces, primero con 1.000 ml. de Eter y después dos veces con dos porciones de 500 ml. del mismo disolvente.

10.- Los extractos etereos reunidos se lavan con 400 ml. de agua, después dos veces con dos porciones de 200 ml. de solución acuosa al 5% de carbonato sódico y después una vez con agua. Se seca la fase etérea sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora a sequedad a vacío.

15.- Se obtienen 170-180 grs. (85-90%) de un residuo oleoso denso, que solidifica por enfriamiento. Punto de fusión 92-97°C. El residuo recristalizado de una mezcla de ciclohexano: benceno (4:1) proporciona 144-152 grs. (72-76%) de

20.-

422988

-10-



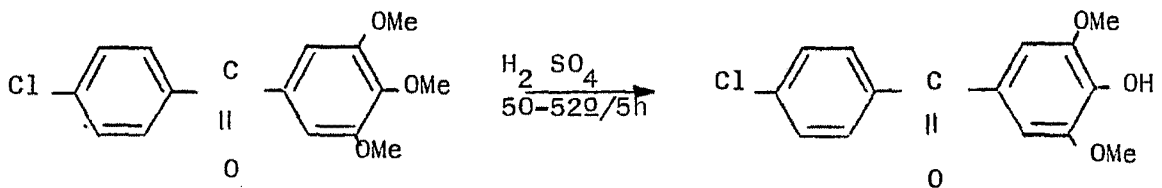
cetona pura con punto de fusión:

101-103°C.

De las aguas madres se recuperan 22-23 grs. de producto con punto de fusión 92-97°C.

5.-

p-CLORO-(3'-5' DIMETOXI-4' HIDROXI)-BENZOFENONA
4-CLORO-(3'-5' DIMETOXI-4' HIDROXI)-BENZOFENONA



$C_{15}H_{13}ClO_4$

P.M.

292,73

REACTIVOS

p-cloro-(3'4'5'-trimetoxi)-benzofenona gr 146 (0,476M)

ácido sulfúrico concentrado ml 480

etanol: agua (4:1) ml 675 - 700

10.-

422988

-11-



- En un balón de 1 Lt. de tres bocas, provisto de agitador, termómetro y refrigerante a reflujo, puesto sobre un baño maría termorregulado, se echa una disolución de 146 grs. de la trimetoxibenzofenona pura, de punto de fusión
- 5.- 101-103°C (obtenida en la reacción anterior) en 480 ml. de ácido sulfúrico concentrado. Se inicia la agitación y se aumenta la temperatura interna a 50-52°C, manteniéndola así durante 5 horas. Aparte, se prepara otro balón de 3 Lt. y tres bocas, provisto de agitador, termómetro, refrigerante a reflujo y embudo separador. Alrededor del balón se pone un baño refrigerante con agua y hielo y dentro se ponen
- 10.- 1,5 Lt. de agua helada y algunos trozos de hielo.
- La mezcla de reacción se echa en el embudo separador y lentamente, bajo agitación se va echando sobre el agua helada.
- 15.- La reacción es fuertemente exotérmica, por lo que se puede controlar fácilmente con el baño refrigerante. A medida que se añade la disolución se forma un precipitado marrón.
- Terminada la adición se para el baño refrigerante y se calienta a reflujo durante 10 minutos. La mezcla se enfría
- 20.- a temperatura ambiente, se filtra sobre Buchner y el precipi

422988

-12-

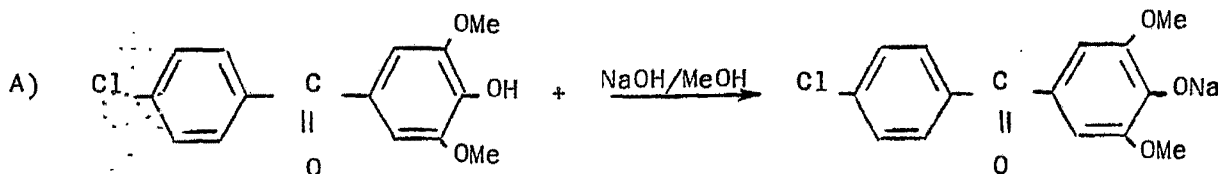


tado se lava sobre el filtro hasta desaparición de los iones sulfato de las aguas de lavado.

El producto se seca sobre pentóxido de fósforo a vacío, obteniéndose alrededor de 135 grs. de producto que funde a 130-135°C.

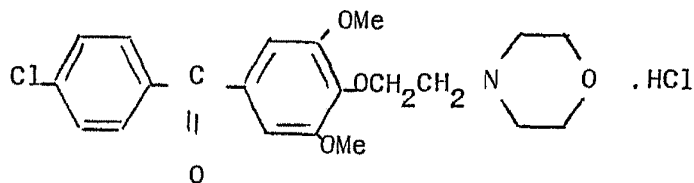
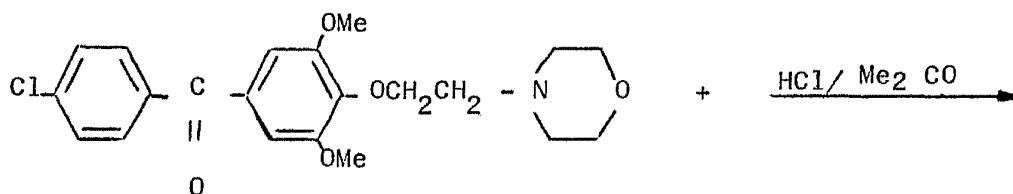
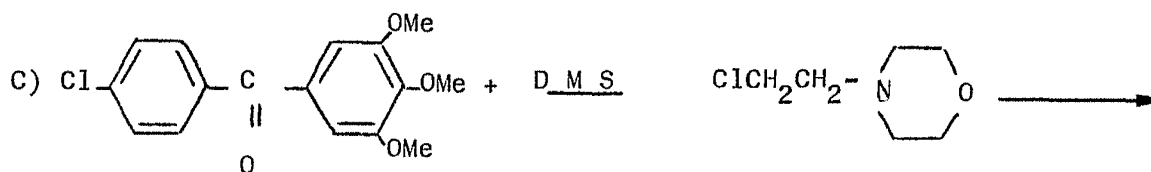
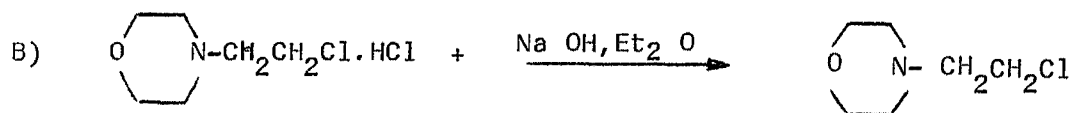
Se recristaliza, calentándolo hasta disolución en 675-700 ml. de una mezcla de etanol: agua (4:1), tratándolo después con carbón, filtrando y dejando cristalizar a 5°C. De esta manera se obtienen 115 grs. (82,5%) de producto coloreado (en marrón) con punto de fusión 152-155°C idóneo para la reacción siguiente:

4-CLORO-(3'5'-DIMETOXI-4' beta-MORFOLINOETOXI)-BENZOFENONA



422988

-13-



422988

-14-



A) REACTIVOS

	4-cloro-3',5'-dimetoxi-4'-hidroxi)-benzofenona	gr 235(0,8M)
	metanol absoluto	ml 2.000
	NaOH sólido	gr 32,8(0,82M)
5.-	metanol absoluto	ml 230

En un balón de 5 Lt. de tres bocas, provisto de agitador, termómetro, refrigerante a reflujo y embudo separador, colocado sobre un baño maría, se echan 235 grs. de 4-cloro-(3',5'-dimetoxi-4'-hidroxi)-benzofenona. Se inicia el calentamiento y con agitación se empieza a introducir el metanol (2.000 ml.). Se calienta hasta ebullición y a través del embudo separador se añade una solución de hidróxido sódico (32,80 grs. de NaOH en 230 ml. de metanol absoluto). Inmediatamente empieza a precipitar la sal sódica, amarilla, de la hidroxibenzofenona. Terminada la adición de la solución alcalina, la mezcla se mantiene a ebullición durante 10 minutos, se enfría bajo baño de agua corriente hasta temperatura ambiente y se filtra en embudo Buchner. La sal sódica se lava sobre el filtro con una pequeña cantidad de metanol, y se seca en estufa a 80°C hasta peso constante. Se

422988

-15-



obtiene de esta manera 248-250 grs. (95%) de la sal sódica de la hidroxibenzofenona, idónea para la reacción C.

B) REACTIVOS

	beta-cloroetilmorfolina clorhidrato	gr 210 (1,13 M)
5.-	agua	ml 460
	NaOH al 40% (P/v)	ml 115
	éter etílico	ml 1.000

La solución etérea de la beta-cloroetilmorfolina base produce por contacto ulceraciones en la piel.

10.- El operador debe protegerse con guantes todo el curso de la reacción que a continuación se describe.

210 grs. de beta-cloroetilmorfolina clorhidrato se disuelven en 460 ml. de agua y la solución se echa en un embudo separador de 1,5 Lt. Se trata con 115 ml. de solución acuosa

15.- sa al 40% (P/v) de NaOH, se agita y se extrae la base, primero con 500 ml. de éter etílico y más tarde dos veces con 250 ml. del mismo disolvente. Los extractos etéreos reunidos, se lavan una vez con agua, tratándolos después con

20.- carbón decolorante. Se seca la fase orgánica sobre carbonato sódico anhidro, se filtra y se evapora a sequedad a pre

422988

-16-



sión reducida. El residuo oleoso así obtenido, constituido por la beta-cloroetilmorfolina base, pesa generalmente 150-160 grs. (90-95%) y se utiliza rapidamente para la reacción siguiente.

5.-

C) REACTIVOS

sal sódica de la 4-cloro-(3'5'-4'hidroxi)-benzofenona	gr 250 (0,76 M)
dimetilsulfoxido	ml 1.800
beta-cloroetilmorfolina base	gr 150 (1 M)
éter etílico	ml 5.000

10.-

solución acuosa al 2% de NaOH ml 400

250 grs. de la sal sódica de la hidroxibenzofenona, obtenida según la reacción A, se echan en un balón de tres bocas de 3 Lt. provisto de agitador, termómetro, refrigerante a reflujo y embudo separador. Bajo el reactor se dispone un

15.-

baño calefactor de aceite termorregulado, Mientras se añaden 1.800 ml. de dimetilsulfoxido, se inician la calefacción y la agitación. Cuando se han alcanzado los 100°C, se mantiene a esta temperatura y a través del embudo separador se añaden rapidamente 150 grs. de beta-cloroetilmorfolina

20.-

base. Después de 1 hora de la adición de la base, la mezcla

422988

-17-



se presenta en solución. Se prosigue la reacción, siempre bajo agitación y a la temperatura fija de 100°C, durante 12-14 horas. Después se enfría a temperatura ambiente, se filtra para separar el cloruro sódico precipitado en parte

5.- y el filtrado se evapora a sequedad a vacío. El residuo se disuelve en 1.000 ml. de agua y se extrae con sucesivas porciones de Eter hasta completar un volumen de 5.000 ml.

Se puede reducir el volumen de disolvente en la extrac

10.- ción utilizando en lugar del éter etílico el benceno, pero con este se corre el riesgo de la formación de engorrosas emulsiones que no se rompen fácilmente.

Los extractos etéreos se lavan dos veces con 200 ml. de solución al 2% de NaOH, después dos veces con agua; se seca sobre carbonato sódico anhidro, se filtra y el filtra

15.- do se evapora a sequedad a presión reducida.

Se obtienen 245-255 grs. (75-78%) de producto con pun

20.- to de fusión 89-92°C. Este producto es idóneo para preparar la dimeclofenona clorhidrato. Si se desea una base más pura se puede recristalizar a 1.500 ml. de ciclohexano. El punto de fusión aumenta a 95-97°C.

422988

-18-



245-255 grs. de dimeclofenona se disuelven calentando en 735-765 ml. de acetona anhidra, la solución acetónica caliente se trata con carbón decolorante y se filtra. Al filtrado todavía caliente se añaden con precaución y bajo agitación magnética, de 98-102 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La reacción de salificación es fuertemente exotérmica y es conveniente enfriar bajo baño de agua el recipiente de reacción.

Por enfriamiento a temperatura ambiente precipita el clorhidrato. La mezcla se guarda en frío a 5°C durante 4 horas (algunas veces bastan 3 horas) y se filtra con embudo Buchner.

El producto se lava sobre el filtro varias veces con acetona fría, se deja secar al aire y después se seca en estufa a 110°C hasta peso constante.

Se obtienen de esta manera 220-230 grs. de clorhidrato con punto de fusión 185-190°C.

Si fuera necesario, el producto se puede recristalizar de alcohol: agua 6 de acetona: agua.

El agua de lavado alcalina del extracto etéreo del pro

422988

-19-

26 FEB. 1974



1974

ducto de reacción, deja por reposo de 25 a 30 grs. de sal
sódica, no reaccionada, de la hidroxibenzofenona de parti
da. Esta sal se puede reciclar.

- Una vez descrita la naturaleza del invento se hace cons
- 5.- tar que el mismo no queda limitado a los detalles exactos de
ésta exposición, por el contrario, en él, se introducirán
modificaciones de detalle aconsejables, siempre y cuando no
se alteren las características esenciales del mismo que se
resumen en las siguientes:

10.-

REIVINDICACIONES
=====

15.-

20.-

19) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-CLO-
RO-(3',5',DIMETOXI-4' BETA-MORFOLINOETOXI)-BENZOFENONA (BA-
SE Y CLORHIDRATO)", que se caracteriza porque se subdivide
en cuatro operaciones fundamentales en cuanto se trata de
obtener el p-clorofenil (3,4,5, trimetoxifenil)-carbinol
en la primera operación, p-cloro-(3',4',5', trimetoxi)-ben
zofenona en la segunda, el p-cloro-(3', 5', dimetoxi-4' hi
droxi)-benzofenona en la tercera y el 4-cloro-(3', 5', di
metoxi-4' beta-morfolinoetoxi)-benzofenona en la cuarta y
última.

422988

-20-



29) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."

Según la reivindicación anterior la primera operación se caracteriza porque se realiza en un matraz de 3 bocas y 6 Lt. de capacidad, facultativamente de vidrio, provisto de

5.- agitador, termómetro, refrigerante a reflujo protegido con tubo de cloruro cálcico y de un embudo separador. Al que echamos 26,75 grs. de magnesio granalla y al que se añaden 100 ml. de éter etílico anhidro. En que se empieza a agitar a la vez que se añade una pequeña cantidad de iodo metálico

10.- y en el que más tarde se introducen mediante el embudo separador 20 ml. de una disolución formada por 192 grs. de p-clorobromobenceno en 900 ml. de éter etílico.

30) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."

Conforme la anterior reivindicación, se caracteriza porque

15.- se calienta el matraz a 30-33°C hasta que dé comienzo la reacción y una vez empezada se añade el resto de la disolución, de tal manera que se mantenga un reflujo suave a lo largo de toda la adición (que dura de hora a hora y media) y que una vez terminada se prolonga calentando a reflujo

20.- durante 50 minutos, para completarla.





40) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."

Conforme la anterior reivindicación, una vez terminado el reflujo se caracteriza porque se añade la solución etérea de trimetoxibenzaldehído, que debe realizarse de tal manera que mantenga un reflujo suave del disolvente, completando la reacción agitando la mezcla durante 50 minutos a temperatura ambiente.

50) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."

Conforme la anterior reivindicación, se caracteriza porque la mezcla de reacción se hidroliza por adición en un embudo de decantación de una solución fría de Cloruro amónico (100 grs.) en 1 Lt. de agua a la que a continuación se añaden 150 ml. de ácido clorhídrico concentrado, separándose previa agitación la fase etérea. Extrayendo dos veces la fase acuosa con dos porciones de 200 ml. cada una de eter etílico y reuniendo los extractos etéreos, que se lavan con dos porciones de 300 ml. de agua, secándose la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro.

60) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."

Conforme la anterior reivindicación, se caracteriza porque



422988

-22-



la fase etérea se filtra y el filtrado evaporado a sequedad a presión reducida proporciona 215-240 grs. de residuo oleo so que solidifica lentamente fundiendo el sólido a 80-90°C. Pudiéndose recristalizar de benceno, dando entonces un sólido de punto de fusión 100-101°C.

5.- 70) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."
Según la primera reivindicación, la segunda operación se caracteriza porque se realiza en un matraz de 3 bocas facultativamente de vidrio provisto de agitador, termómetro, refrigerante a reflujo y embudo separador al que se le echan 201 grs. de carbinol crudo disueltos en 600 ml. de acetona permanganato resistente.

10.- 80) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."
Conforme la reivindicación anterior, se caracteriza porque se añaden a la vez que se empieza a agitar una solución oxidante, compuesta de 80 grs. de anhídrido crómico disueltos en una mezcla de 70 ml. de ácido sulfúrico concentrado y 260 ml. de agua. Que siendo la reacción exotérmica la adición de esta disolución se debe regular de tal manera, mediante un baño refrigerante, que la mezcla de reacción no supere los



422988

-23-



30°C. Debiéndose notar que a la mitad de la adición aparece en el seno de la mezcla de reacción un precipitado, teniendo en cuenta que la no aparición de este precipitado no supone perjuicio en el normal desarrollo de la oxidación.

5.- 99) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."

Conforme la anterior reivindicación, una vez terminada la adición de la mezcla oxidante se caracteriza porque se mantiene la mezcla de reacción bajo agitación y a la temperatura ambiente durante 2 horas. Y que pasado este tiempo se

10.- evapora la acetona a presión reducida diluyendo el residuo así obtenido con 1.250 ml. de agua. Extrayéndolo tres veces, primero con 1.000 ml. de éter y otras dos veces con dos por

ciones de 500 ml. del mismo disolvente. Lavando los extrac-tos etéreos reunidos primero con 400 ml. de agua, a continua

15.- ción con dos porciones de 200 ml. de solución acuosa al 5% de carbonato sódico y finalmente una vez más con agua. Secándose la fase etérea sobre sulfato sódico anhidro, filtrándola y evaporándola a sequedad a presión reducida.

100) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."

20.- Conforme la anterior reivindicación, se caracteriza porque



422988

-24-



5.- se obtienen 170-180 grs. de un residuo oleoso denso que solidificado por enfriamiento, presenta un punto de fusión de 92-97°C. Y recristalizado de una mezcla de ciclohexano:benzeno (4:1) proporciona 144-152 grs. de cetona pura con punto de fusión 101-103°C. Teniendo en cuenta que de las aguas madres se pueden recuperar de 22 a 23 grs. de producto con punto de fusión 92-97°C.

119) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."

10.- Conforme la primera reivindicación, la tercera operación se caracteriza porque se realiza en un matraz de 3 bocas y 1 Lt. de capacidad provisto de, agitador, termómetro y refrigerante a reflujo, al que se echa, previo calentamiento al baño maría termorregulado, una disolución de 146 grs. de trimetoxi-benzofenona pura, según la reivindicación anterior, de punto de fusión 101-103°C en 480 ml. de ácido sulfúrico concentrado. Y que paralelamente que se inicia la agitación se aumenta la temperatura interna del matraz de reacción a 50-52°C manteniéndola así durante 5 horas.

120) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."

20.- Conforme la anterior reivindicación, se prepara aparte otro



422988

-25-



- balón de 3 Lt. y 3 bocas facultativamente de vidrio y provisto de agitador, termómetro, refrigerante a reflujo y embudo separador, situado en un baño refrigerante de agua y hielo. Colocando en su interior 1,5 Lt. de agua fría y algunos trozos de hielo. La mezcla de reacción colocada en el embudo separador se añade lentamente y bajo agitación sobre el agua helada, siendo la reacción fuertemente exotérmica, con lo cual se puede controlar fácilmente la temperatura mediante el baño refrigerante. Siendo de notar que a medida que se añade la disolución se forma un precipitado marrón.
- 5.-
- 10.-

139) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."

Conforme la anterior reivindicación, se caracteriza porque terminada la adición, se para el baño refrigerante y se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 10 minutos.

- 15.-
- Enfriándose después a temperatura ambiente y filtrándola sobre embudo Buchner, lavando el precipitado sobre el filtro hasta desaparición de los iones sulfato de las aguas de lavado.

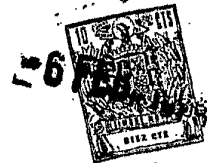
140) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."

- 20.-
- Conforme la anterior reivindicación, se caracteriza porque



422988

-26-



5.- el producto obtenido se seca sobre pentóxido de fósforo a vacío, obteniéndose alrededor de 135 grs. de producto que funde a 130-135°C. Pudiéndose recristalizar por calentamiento hasta disolución en una mezcla etanol: agua (4:1), tratándola con carbón decolorante, filtrándola y dejándola cristalizar a 5°C, obteniéndose de esta manera 115 grs. de producto coloreado (en marrón) con punto de fusión 152-155°C.

150) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."

10.- Conforme la primera reivindicación, la cuarta operación se caracteriza por tener lugar en dos etapas consecutivas, siendo la primera la formación de la sal sódica del 4-cloro-(3', 5'-dimetoxi-4' -hidroxi)-benzofenona y en la segunda la reacción del producto obtenido en la etapa anterior con beta-cloroetilmorfolina base para dar lugar al 4-cloro-(3',5'-dimetoxi-4' beta-morfolinoetoxi)-benzofenona.

15.- 160) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."

20.- Conforme la anterior reivindicación, se caracteriza porque la primera etapa mencionada se realiza en un balón de 5 Lt. de capacidad de 3 bocas, facultativamente de vidrio, provisto de agitador, termómetro, refrigerante a reflujo y embudo





separador, colocado todo ello en un baño maría. Al que se echan 235 grs. de 4-cloro-(3',5'-dimetoxi-4' -hidroxi)-benzofenona, al que paralelamente que se inicia el calentamiento, se introducen 2.000 ml. de metanol absoluto con agitación. Y que previo calentamiento hasta ebullición se añade

5.- una solución de hidróxido sódico (32,80 grs. de NaOH en 230 ml. de metanol absoluto). Empezando a precipitar inmediatamente la sal sódica, amarilla, de la hidroxibenzofenona.

179) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."

10.- Conforme la anterior reivindicación, se caracteriza porque una vez terminada la adición de la disolución alcalina, la mezcla se mantiene a ebullición durante 10 minutos, enfriándose posteriormente, bajo baño de agua corriente hasta temperatura ambiente y filtrando el precipitado en embudo Buchner.

15.- La sal sódica lavada sobre el filtro con una pequeña cantidad de metanol y secada en estufa a 80°C, hasta peso constante, proporciona 248-250 grs. de producto, idóneo para la segunda etapa de la reacción.

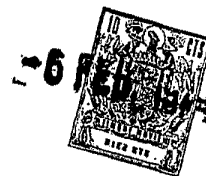
180) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."

20.- Conforme la reivindicación nº 15, la segunda etapa de esta



422988

-28-



- operación se caracteriza porque se realiza en un matraz de 3 bocas y de 3 Lt. de capacidad, facultativamente de vidrio, provisto de agitador, termómetro, refrigerante a reflujo y embudo separador. Colocado todo el sistema en un baño de
- 5.- aceite termorregulado. Al que paralelamente que se añaden 1.800 ml. de dimetilsulfoxido, se inician el calentamiento y la agitación. Y al que cuando la temperatura del baño a alcanzado los 100°C y a través del embudo separador, se añaden rápidamente 150 grs. de beta-cloroetilmorfolina base.
- 10.- 190) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."
- Conforme la anterior reivindicación, se caracteriza porque al cabo de 1 hora de la adición de la base y cuando la mezcla se presenta en solución, se prosigue la reacción, siempre bajo agitación, y a la temperatura de 100°C durante 12-14 horas.
- 15.- Y que enfriada la mezcla a temperatura ambiente, se filtra y el filtrado, se evapora a sequedad a vacío. Disolviendo el residuo en 1.000 ml. de agua, extrayéndose con sucesivas porciones de éter hasta completar un volumen de 5.000 ml. Los extractos etéreos lavados primero con dos porciones de 200
- 20.- ml. de solución de hidróxido sódico al 2% y segundo dos veces

422988

-29-



con agua, secados sobre carbonato sódico anhidro, filtrados y evaporando el disolvente a presión reducida, proporciona 245-255 grs. de producto con punto de fusión 89-92°C.

200) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION..."

- 5.- Conforme la anterior reivindicación 245-255 grs. de dimeclofenona disueltos en 735-765 ml. de acetona anhidra en caliente, se caracterizan porque se tratan con carbón decolorante y se filtran. El filtrado todavía caliente y bajo agitación magnética se le añaden 98-102 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Dado que la reacción es fuertemente exotérmica es conveniente enfriar bajo baño de agua el recipiente de reacción. Por enfriamiento a temperatura ambiente precipita el clorhidrato de dimeclofenona. Debiéndose guardar la mezcla en frigorífico a 5°C durante 4 horas antes de separar el producto por filtración en embudo Buchner.
- 10.-
- 15.-

210) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-CLORO (3',5',DIMETOXI-4' BETA-MORFOLINOETOXI)-BENZOFENONA (BASE Y CLORHIDRATO)".

- Según se describe y reivindica en la presente memoria
- 20.- descriptiva que consta de treinta hojas mecanografiadas por



422988

-30-



una s61a de sus caras.

MADRID, -6 FEB. 1974

EL AGENTE OFICIAL

A. L. DE LA HERRAN
P.P.