

437182

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	13 DIC. 1976	

PATENTE DE INVENCION

40 PRIORIDADES:	42 FECHA	43 PAIS
41 NUMERO		
20013/74	7 de Mayo de 1.974	Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COYD/AGAK	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE MORFOLINA.

71 SOLICITANTE (S)
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Imperial Chemical House, Millbank, Londres S.W.1., Inglaterra.

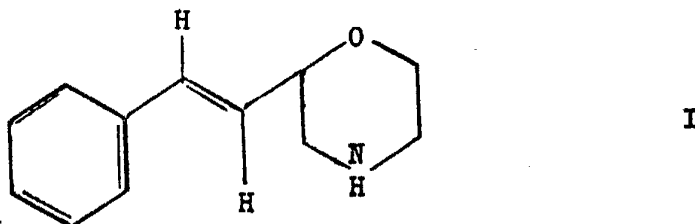
72 INVENTOR (ES)
BERNARD JOSEPH McLOUGHLIN, ALLEN JOHN GUILFORD.

73 TITULAR (ES)

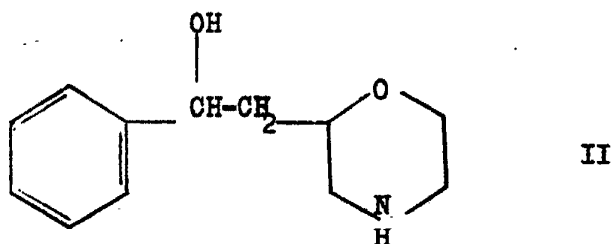
74 REPRESENTANTE
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de un nuevo derivado de la morfolina, que posee propiedades antidepresivas.

5 Según la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación del derivado de morfolina de fórmula:



10 bien en su forma racémica o como un isómero óptico resuelto, y las sales de ácido de adición farmacéuticamente aceptables de estos, caracterizado porque comprende deshidratar un compuesto de fórmula:



15 en forma racémica o como isómero resuelto; a continuación, si el producto se obtiene en forma racémica y se requiere un isómero resuelto, el producto es resuelto por medios convencionales; a continuación, si se requiere una sal, la base libre del compuesto de la fórmula I se hace reaccionar con un ácido que proporciona un anión farmacéuticamente aceptable.

El procedimiento objeto de la invención puede

efectuarse, por ejemplo, por medio de un ácido tolueno-p-sulfónico en un disolvente tal como tolueno o xileno, o preferentemente clorobenceno, eliminándose azeotrópicamente el agua que se forma durante la reacción, o pudiéndose efectuar la reacción alternativamente con yoduro de metiltrifenoxifosfonio en triamida hexametilfosfórica como disolvente.

El isómero óptico preferido del compuesto de fórmula I, que puede prepararse por el procedimiento de la invención de aquel compuesto que, como solución de su sal de hidrocloreto en agua, produce una rotación negativa en luz polarizada de la longitud de onda de la línea de sodio D.

Una sal, farmacéuticamente aceptable, apropiada del compuesto de fórmula I es, por ejemplo, un hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato o sulfato, o un citrato, acetato, maleato u oxalato.

El material de partida de la fórmula II para su uso en el procedimiento de la invención puede prepararse, según se describe en el ejemplo 1, por reacción de 4-benzil-2-(tolueno-p-sulfoniloximetil)morfolina con cianuro sódico, seguido por reacción del 4-benzil-2-cianometilmorfolina resultante con fenililitio. El grupo N benzilo, entonces, se elimina reductivamente, y al mismo tiempo se reduce el grupo cetona al alcohol correspondiente que se obtiene como una mezcla de diastereoisómeros.

La actividad antidepresiva se demuestra mediante la inversión de la hipotermia inducida por reserpina en los ratones, en un ensayo convencional (Askew, Life Sciences, 1.963, 2, 725) utilizando en el arte para determinar las actividades antidepresivas cuantitativas y relativas en cada serie de compuestos químicamente relacionados.

La inversión de la prueba de hipotermia producida por reserpina se efectúa como sigue:

Se mantienen ratones a una temperatura ambiente constante de $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Cada miembro de grupos de 4 ratones es administrado con reserpina (2 mg. de base por kilogramo de peso, proporcionada subcutáneamente bajo la forma de acetato). Diecisiete horas más tarde la temperatura de esófago (T_0) de cada ratón es registrada mediante una sonda insertada oralmente y acoplada a un termómetro eléctrico calibrado en grados Centígrados y que tiene una precisión de $0,1^{\circ}\text{C}$. Inmediatamente después que se ha medido la temperatura, los ratones son oralmente dosificados con el compuesto bajo ensayo, ó con imipramina, cada ratón de un grupo de 4 siendo provisto con la misma sustancia, y luego se determinan nuevamente las temperaturas del esófago al cabo de 4 horas (T_4). El compuesto bajo ensayo se encuentra dosificado en diluciones seriadas, por ejemplo 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 mg/Kg. La imipramina se utiliza como control. Al cabo de un gran número de ensayos se ha encontrado que 3 mg/Kg de imipramina produce una elevación promedio en la temperatura de una laucha con reserpina de hasta 3°C . Con 1 mg/Kg produce una elevación de temperatura de $1,7^{\circ}\text{C}$. Un compuesto bajo ensayo que a un cierto nivel de dosis proporciona una elevación de la temperatura igual ó mayor que aquella dada por una dosis de 1 mg/Kg de imipramina, proporcionada a diferentes grupos de ratones en el mismo día, se considera como "activa" a esa dosis.

El compuesto de la fórmula I, como el racemato, es activo en esta prueba a 1 mg/kg, y el (-) isómero es activo a 0,3 mg/kg.

El compuesto que se puede preparar por el proce-

ambiente y presión normal sobre 1,0 g de catalizador de paladio sobre carbón al 5% ponderal. Al cabo de 3 días, se agregan 0,3 g del catalizador de paladio sobre carbón al 5% ponderal y se hidrogena durante 24 horas más. La mezcla se calienta a reflujo, se filtra a través de tierras de diatomeas y el filtrado es evaporado al vacío. Se obtiene así 2-(β -hidroxi- β -feniletil)morfolina que se utiliza sin purificación ulterior.

La 4-bencil-2-fenacilmorfolina utilizada como material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

Una mezcla de 39,6 g de cianuro de sodio finamente molido y 144,4 g de 4-bencil-2-(tolueno-p-sulfoniloximetil)-morfolina en 600 ml de dimetil sulfóxido se agita y calienta a 60 - 65°C durante 3,5 horas. La mezcla es enfriada, diluida con 6 litros de agua y extraída con 3 x 2 litros de éter. Los extractos etéricos se combinan y lavan con 2 x 1 litro de salmuera y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, eliminándose el solvente por evaporación al vacío. El residuo es recristalizado desde éter de petróleo, p.e. 40 - 60°C, para rendir 4-bencil-2-cianometilmorfolina, p.f. 62°C.

Una solución de fenillitio se prepara mediante adición por gotas de una solución de 26,25 ml de bromobenceno seco en 125 ml de éter secado con sodio, a una mezcla agitada mecánicamente que contiene 3,5 g de pequeños trozos de litio y 124 ml de éter secado con sodio, en una atmósfera de argón y a un régimen tal como para mantener un suave reflujo. Luego de completarse la adición de la solución de bromobenceno, se agrega una ulterior porción de 5 ml de bromobenceno seco y la mezcla agitada se calienta bajo reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción es enfriada hasta -20°C con acetona/CO₂ sólido, y se agrega una solución de 27,0 g de 4-bencil-2-cianometilmorfolina en 135 ml. de

éter secado con sodio, por gotas y con agitación a un régimen tal como para mantener la temperatura entre -20°C y 15°C . La mezcla es agitada a -15°C durante 15 minutos, luego se la agrega con agitación a 2 litros de solución de ácido clorhídrico N
5 enfriado a 0°C y se agita durante 15 minutos durante cuyo tiempo un sólido cristaliza desde la solución. El producto es filtrado, lavado con un pequeño volumen de agua, seguido por éter y luego se le seca al vacío. La recrystalización desde isopropanol rinde hidrocioruro de 4-bencil-2-fenacilmorfolina, p.f.
10 184 - 186°C .

EJEMPLO 2

Una mezcla de 2,3 g de 2-(β -hidroxi- β -fenil-etil)-morfolina y 2,4 g de ácido tolueno-p-sulfónico en 50 ml de tolueno secado con sodio se calienta a reflujo durante 2 horas con
15 agitación en una atmósfera de nitrógeno bajo un separador de agua de Dean & Stark. La mezcla al enfriar proporciona tolueno-p-sulfonato de 2-(β -fenil-trans-vinil)morfolina, p.f. $170,5 - 172,5^{\circ}\text{C}$ por recrystalización desde etanol absoluto. El tolueno-p-sulfonato puede ser convertido a la base libre y luego al maleato ácido,
20 p.f. $122 - 124^{\circ}\text{C}$ por recrystalización desde etanol/acetato de etilo.

El procedimiento también se puede efectuar utilizando clorobenceno como disolvente en vez de tolueno.

EJEMPLO 3

25 Una solución de 2-(β -fenil-trans-vinil)morfolina (63 g) en etanol caliente (400 ml) se añade a una solución de reflu-

jo de monohidrato de ácido (-)-0,0-dibenzoiltartárico (31,36 g, proporción molar 0,25) de etanol (400 ml) y se deja enfriar la solución lentamente hasta los 0°C. El sólido blanco resultante de sal de ácido dibenzoiltartárico neutral (51,6 g) se elimina por filtración, 51,6 g, p.f. 158 - 165°C. Se aparta el filtrado.

El sólido anterior se recristaliza del metanol (500 ml) enfriando la solución hasta -20°C para proporcionar un sólido, 23 g, p.f. 178 - 181°C, que se recristaliza adicionalmente de una solución en metanol (400 ml) por enfriamiento a -20°C para proporcionar grandes cristales incoloros, 14,9 g., p.f. 177 - 181°C.

Esta sal de ácido dibenzoiltartárico neutral recristalizada se convierte a la base libre por agitación en una mezcla de hidróxido sódico 2N (100 ml) y eter (150 ml) hasta que se complete la solución. Se separan las capas y se satura la capa acuosa con cloruro sódico y se extrae con acetato etílico (4 x 75 ml). Las fases de acetato etílico y eter se combinan, se secan pasando a través de un papel separador de fases y se evaporan hasta la sequedad para proporcionar un aceite que cristaliza en reposo (u,3 g).

Una porción de este residuo (1 g) se recristaliza del eter de petróleo (p.f. 40 - 60°C, 15 ml) para formar varillas incoloras de (-)-2-(β -fenil-trans-vinil)morfolina, 0,84 g, p.f. 65 - 65,5°C, $[\alpha]_D^{25,5}$ -32,6° (c, 5 en metanol).

El resto del residuo se convierte al clorhídrico por disolución en eter y adición HCl etereo. El sólido resultante se recristaliza del isopropanol (100 ml) para proporcionar (-)-2-(β -fenil-trans-vinil)morfolina clorhídrica, 6,5 g, p.f. 212 - 213°C. (tubo sellado), $[\alpha]_D^{24}$ -16,9° (c, 5 en agua).

El filtrado procedente de la precipitación de la sal neutral del isómero (-) se concentra hasta 500 ml. La cantidad de monohidrato de ácido (-)-0,0-dibenzoiltartárico (65,1 g) requerida para convertir la base libre en solución a la sal ácida del ácido dibenzoiltartárico se disuelve en etanol caliente (200 ml) y se añade al filtrado concentrado. Se enfría la solución hasta la temperatura ambiente y se extrae el precipitado de la sal ácida. 76,8 g, p.f. 161 - 167°C.

Se recristaliza el sólido del etanol caliente (1500 ml) 50,3 g., p.f. 159 - 164°C, y se recristaliza nuevamente de etanol caliente (1000 ml), 32,6 g, p.f. 165 - 169°C.

Se convierte esta sal recristalizada a la base libre utilizando el método descrito anteriormente para proporcionar un sólido cristalino, 10,3 g. Una porción (1 g) se recristaliza del eter de petróleo (p.e. 40 - 60°C, 15 ml) para proporcionar grandes cristales incoloros de (+)-2-(β -fenil-trans-vinil)morfolina, 0,825 g, p.f. 64,5 - 65°C, $[\alpha]_D^{25} + 31,2^\circ$ (c, 5 en metanol).

El clorhídrico del resto del isómero (+) se prepara utilizando el método descrito anteriormente para el isómero (-). La recristalización del isopropanol (150 ml) proporciona cristales blancos de hidrocloreuro de (+)-2-(β -fenil-trans-vinil)morfolina, 9,3 g., p.f. 212 - 213°C. (tubo sellado), $[\alpha]_D^{24} + 16,9^\circ$ (c, 5 en agua).

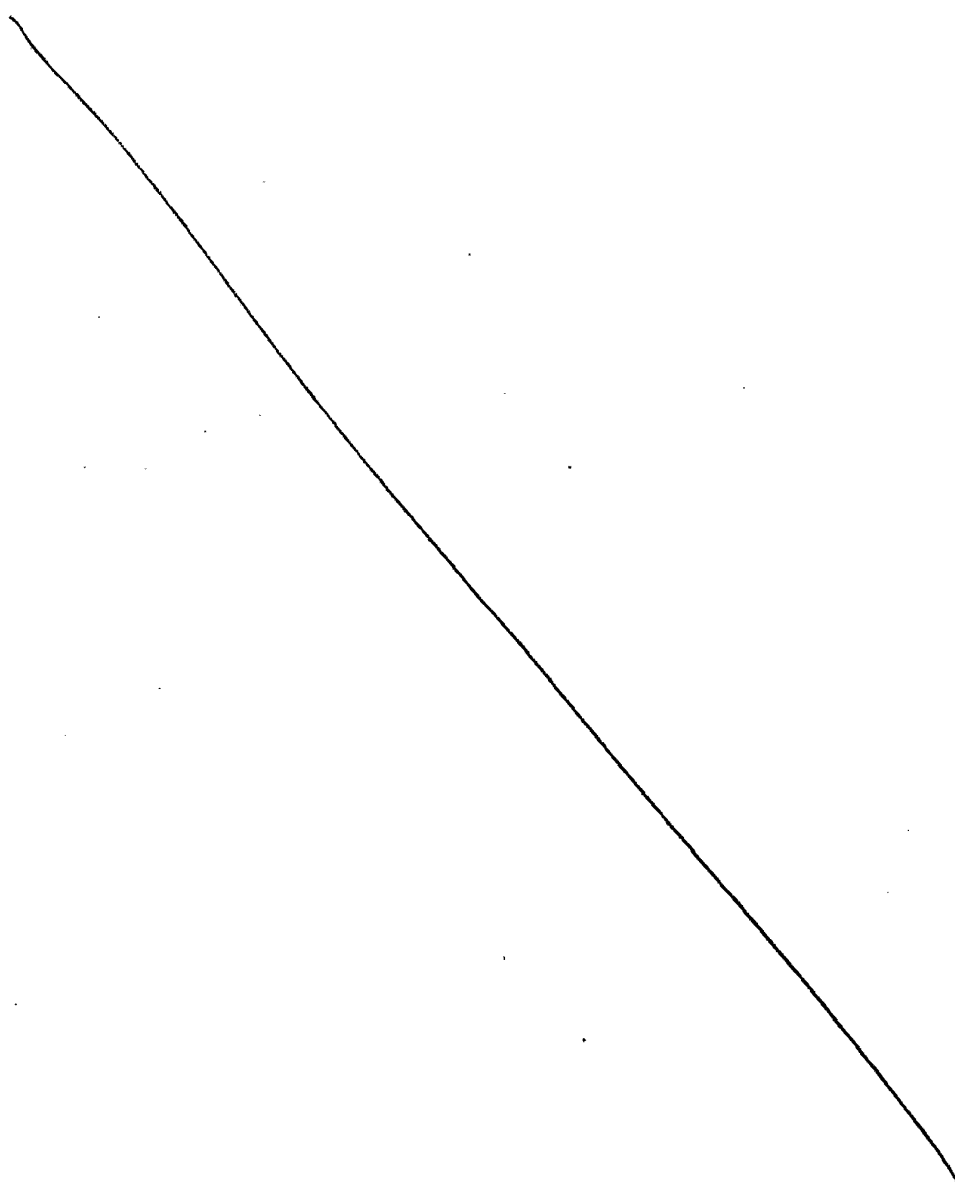
25

EJEMPLO 4

El procedimiento descrito en el ejemplo 2 se repite utilizando los isómeros (-) y (+) de 2-(β -hidroxi- β -fenil-etil)morfolina como materiales de partida, y así se obtienen los

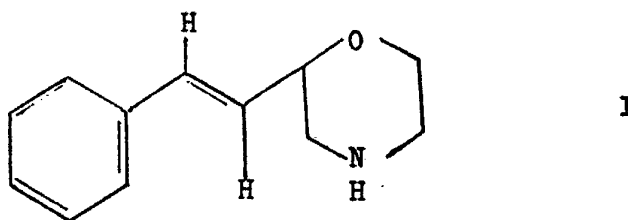
productos ópticamente activos descritos en el Ejemplo 3.

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

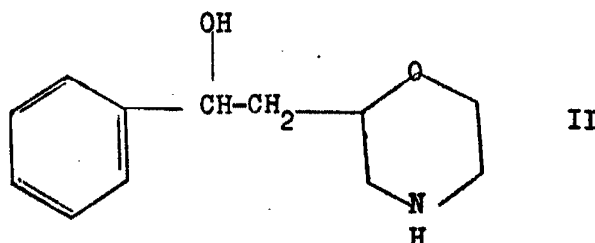


REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de derivados de morfolina de fórmula:



5 bien en forma racémica o bien como isómero óptico resuelto, y las sales de ácido de adición farmacéuticamente aceptables de estos, caracterizado porque comprende deshidratar el compuesto de fórmula:



10 en forma racémica, o como isómero resuelto; a continuación si el producto se obtiene en forma racémica y se requiere un isómero resuelto, el producto se resuelve por medios convencionales; y si a continuación se requiere una sal, se hace reaccionar la base libre del compuesto de fórmula I con un ácido que proporciona un anión
15 farmacéuticamente aceptable.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se lleva a cabo por medio de ácido tolueno-p-sulfónico en un disolvente.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el disolvente es tolueno ó xileno y se elimina el agua azeotrópicamente.

5 4. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el disolvente es clorobenceno y el agua se elimina azeotrópicamente.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa con yoduro de metiltrifenoxifosfonio en triamida hexametilfosfórica.

10 6. Procedimiento para la obtención de derivados de morfolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid, 13 DIC. 1976

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

