

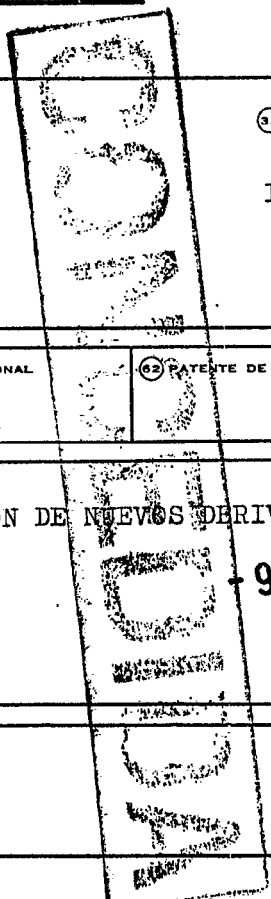


ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO 21 457996	10 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION 20-4-77	

PATENTE DE INVENCION

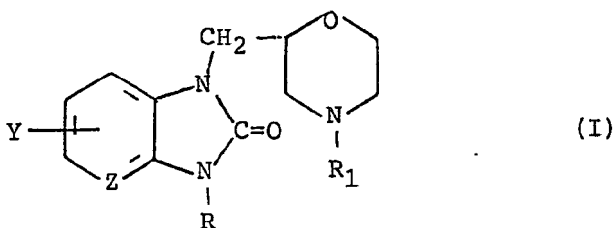
30 PRIORIDADES: 31 NUMERO		32 FECHA	33 PAIS
16 235		22-4-76	INGLATERRA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/AG1K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
54 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE MORFOLINA.			
71 SOLICITANTE (ES) HEXACHIMIE.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 128, rue Danton - 92500 Rueil-Malmaison - Francia.			
72 INVENTOR (ES) BERNARD SCHWEISGUTH, de nacionalidad francesa.			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.			



1 Esta invención se refiere a un procedimiento para  
la preparación de nuevos derivados de morfolina.

Estos nuevos derivados responden a la fórmula ge-  
neral (I) siguiente:

5



10

donde

Z es CH o N,

Y es un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical  
alquilo inferior o alcoxi inferior,

15

R es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo infe-  
rior, alqueno inferior, bencilo o arilo, princi-  
palmente fenilo,

R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o el radical bencilo.

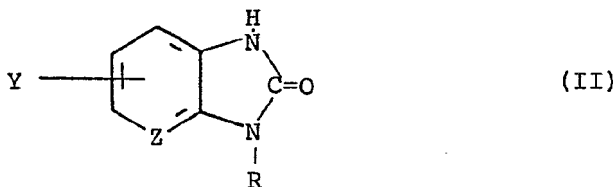
El término "alquilo inferior" se refiere a un radi-  
cal de 4 átomos de carbono como máximo.

20

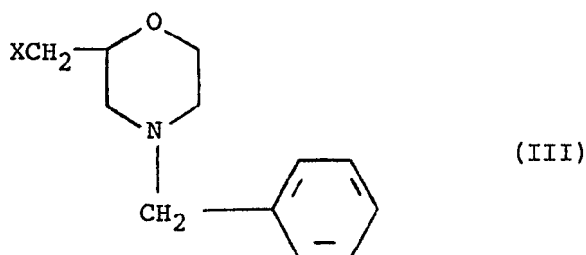
El procedimiento de esta invención consiste en:

a) condensar un compuesto de fórmula II:

25

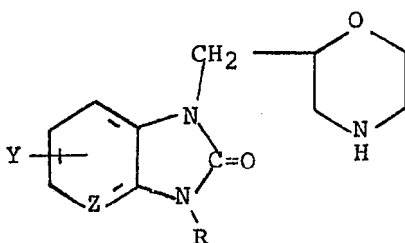


1 donde Z, Y y R tienen el significado dado anteriormente,  
previamente metalizado con un agente tal como un alcoholato,  
un hidruro o un amiduro de metal alcalino, con una 2-  
5 halometil-4-bencil-morfolina de fórmula:



donde X es un átomo de halógeno, en un disolvente polar  
como hexametenfosforotriamida, dimetilsulfóxido, dime-  
tilformamida, etc, para formar el derivado de fórmula I  
donde R<sub>1</sub> es el radical bencilo,

15 b) y eventualmente hidrogenar catalíticamente el  
derivado así obtenido, en medio ácido (por ejemplo hidro-  
genación en presencia de paladio en carbón en medio ácido  
acético), para formar el derivado de fórmula I donde R<sub>1</sub>  
es H:



1           Se preparan las sales de adición de ácidos no tóxicas de estos derivados de forma conocida mediante la acción de un ácido mineral u orgánico sobre estos derivados.

5           Los compuestos (II) y (III) se preparan siguiendo métodos descritos en la bibliografía.

          Los compuestos (I) presentan propiedades que los hacen interesantes en terapéutica y principalmente por su acción sobre el sistema nervioso central.

10           Los ejemplos de preparación siguientes no son limitativos en modo alguno y solamente se dan a título ilustrativo.

EJEMPLO 1

15           Clorhidrato de 4-bencil-2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzimidazol-3-il-metil)-morfolina

          a) Se agregan poco a poco 2,6 g (0,11 moles) de hidruro sódico a 14,8 g (0,1 moles) de 1-metil-2,3-dihidrobencimidazol-2-ona disueltos en 200 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. La mezcla se calienta durante 2 horas a 100°C. Se agregan a la mezcla de reacción 22,5 g (0,1 moles) de 2-clorometil-4-bencil-morfolina disueltos en 50 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Se calienta a reflujo durante 15 horas. La solución se vierte en agua, se alcaliniza en frío y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con agua hasta neutralidad y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente

20

25

1 se evapora a presión reducida.

b) El aceite obtenido se recoge en éter y se trata con éter clorhídrico hasta pH ácido. Precipita el clorhidrato. Por recristalización en isopropanol, se recogen  
5 20 g de clorhidrato de 4-bencil-2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-3-il-metil)-morfolina, p.f. 190°C.

EJEMPLO 2

Clorhidrato de 2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-3-il-metil)morfolina

10 a) Se disuelven 20 g (0,05 moles) de clorhidrato de 4-bencil-2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-3-il-metil)morfolina en 200 cm<sup>3</sup> de ácido acético. El producto se hidrogena por agitación (bajo presión de hidrógeno a la temperatura ambiente), en presencia de paladio en  
15 carbón.

Una vez que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, se filtra la solución, se alcaliniza en frío y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora a presión reducida.  
20

b) El aceite obtenido se recoge en éter y se trata con éter clorhídrico hasta pH ácido. Precipita el clorhidrato. Por recristalización en etanol, se recogen 10,5 g del clorhidrato de 2-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-3-il-metil)-morfolina, p.f. 215°C.  
25

1

EJEMPLO 3

Clorhidrato de 4-bencil-2-(1-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-3-il-metil)morfolina

5

Se realiza la condensación de 0,1 moles de 1-bencil-2,3-dihidro-bencimidazol-2-ona y 0,1 moles de 2-clorometil-4-bencil-morfolina siguiendo el método del Ejemplo 1.

Se recogen 20 g de clorhidrato de 4-bencil-2-(1-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-3-il-metil)morfolina, p.f. 196°C.

10

EJEMPLO 4

Clorhidrato de 4-bencil-2-(1-metil-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-3-il-metil)morfolina

15

La condensación de 0,1 moles de 1-metil-5-metoxi-2,3-dihidro-bencimidazol-2-ona y 0,1 moles de 2-clorometil-4-bencil-morfolina se realiza por el método del Ejemplo 1. Se recogen 18 g de clorhidrato de 4-bencil-2-(1-metil-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-3-il-metil)morfolina, p.f. 175°C.

20

EJEMPLO 5

Clorhidrato de 4-bencil-2-(1-fenil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo(4,5-b)piridin-3-il-metil)morfolina

25

Siguiendo el método del Ejemplo 1, se realiza la condensación de 0,1 moles de 1-fenil-2,3-dihidro-imidazo(4,5-b)piridin-2-ona y 0,1 moles de 2-clorometil-4-bencil-morfolina. Por recristalización en una mezcla de ace-

1           tato de etilo/isopropanol 50:25, se recogen 19 g de clor-  
hidrato de 4-bencil-2-(1-fenil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo-  
(4,5-b)piridin-3-il-metil)morfolina, p.f. 214°C.

EJEMPLO 6

5           Maleato de 2-(1-fenil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo(4,5-b)pi-  
ridin-3-il-metil)morfolina

Se tratan 19 g de clorhidrato de 4-bencil-2-(1-fe-  
nil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo(4,5-b)piridin-3-il-metil)mor-  
folina siguiendo el método de la parte (a) del Ejemplo 2.

10           El aceite obtenido se disuelve en caliente en iso-  
propanol. Se agrega una solución caliente de ácido maleico  
en isopropanol. La sal precipita lentamente. Por recrista-  
lización en isopropanol, se recogen 5 g de maleato de 2-  
15           (1-fenil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo(4,5-b)piridin-3-il-me-  
til)morfolina, p.f. 190°C.

EJEMPLO 7

4-Bencil-2-(1-isopropenil-2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-  
3-il-metil)morfolina

20           La condensación de 0,1 moles de 1-isopropenil-2,3-  
dihidro-bencimidazol-2-ona y 0,1 moles de 2-clorometil-4-  
bencil-morfolina por el método del Ejemplo 1 (a) conduce,  
después de evaporar el disolvente a presión reducida, a  
30 g de aceite que endurece lentamente. Por recristaliza-  
ción en una mezcla de éter isopropílico/isopropanol 250:25  
25           se recogen 26,5 g de 4-bencil-2-(1-isopropenil-2-oxo-2,3-

1 dihidro-bencimidazol-3-il-metil)morfolina, p.f. 117°C.

EJEMPLO 8

2-(1-Isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-3-il-metil)-  
morfolina

5 Se tratan 26 g de 4-bencil-2-(1-isopropenil-2-oxo-  
2,3-dihidro-bencimidazol-3-il-metil)morfolina como en el  
Ejemplo 2 (a). Después de evaporar el disolvente a presión  
reducida, se obtiene un aceite transparente que cristaliza  
lentamente. Por recristalización en éter isopropílico se  
10 recogen 14 g de 2-(1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-bencimida-  
zol-3-il-metil)morfolina, p.f. 95°C.

EJEMPLO 9

Clorhidrato de 4-bencil-2-(1-fenil-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-3-il-metil)morfolina

15 La condensación de 0,1 moles de 1-fenil-6-cloro-2,3-  
dihidro-bencimidazol-2-ona y 0,1 moles de 2-clorometil-4-  
bencil-morfolina se realiza por el método del Ejemplo 1.  
Lavando con acetona en caliente se recogen 28 g de clorhi-  
drato de 4-bencil-2-(1-fenil-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-ben-  
20 cimidazol-3-il-metil)morfolina, p.f. 185°C.

EJEMPLO 10

Maleato de 2-(1-fenil-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-bencimida-  
zol-3-il-metil)morfolina

25 Se tratan como en el Ejemplo 2 (a), 30 g de clorhi-  
drato de 4-bencil-2-(1-fenil-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-ben-

1           cimidazol-3-il-metil)morfolina.

          Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se obtienen 20 g de producto oleoso que se disuelve en alcohol isopropílico caliente. Se agrega una solución  
5           caliente de ácido maleico en isopropanol. La sal precipita lentamente. Se recogen 19 g de maleato de 2-(1-fenil-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-3-il-metil)morfolina, p.f. 234°C.

EJEMPLO 11

10           4-Bencil-2-(1-fenil-2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-3-il-metil)morfolina

          La condensación de 0,1 moles de 1-fenil-2,3-dihidro-bencimidazol-2-ona y 0,1 moles de 2-clorometil-4-bencil-morfolina por el método del Ejemplo 1 (a) conduce, después de evaporar el disolvente a presión reducida, a un sólido rosa pálido que funde alrededor de 90°C y que es utilizado tal como se obtiene para las operaciones siguientes.  
15

EJEMPLO 12

20           Maleato de 2-(1-fenil-2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-3-il-metil)morfolina

          Se tratan 18 g de 4-bencil-2-(1-fenil-2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-3-il-metil)morfolina como en el Ejemplo 2 (a). Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se obtienen 15 g de un producto oleoso que se disuelve en caliente en alcohol isopropílico. Se agrega una  
25

1 solución caliente de ácido maleico en isopropanol. La sal precipita lentamente. Se recogen 16,5 g de maleato de 2-(1-fenil-2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-3-il-metil)morfolina, p.f. 200°C.

5 La actividad farmacológica de los derivados de morfina de la invención está ilustrada en lo que sigue:

I - Método

Unos lotes de 10 ratones macho EOPS, con un peso de 18-20 g (Elevage Iffa Credo) reciben los productos a estudiar por vía oral. Treinta minutos después del tratamiento, se inyectan por vía subcutánea 30 mg/kg de clorhidrato de yohimbina. La mortalidad se examina 24 horas después de la inyección de yohimbina. Los productos son administrados en solución acuosa a un volumen de 0,5 cm<sup>3</sup> por cada 20 g de peso corporal.

La imipramina está dada como producto de referencia.

II - Resultados

La tabla siguiente da el porcentaje de animales muertos al cabo de 24 horas.

20 Según los resultados farmacológicos obtenidos, los productos de la invención presentan actividad antidepresora. Pueden administrarse estos productos al hombre, en píldoras de 50 mg, a dosis de 50 a 150 mg al día.

25

1

mg/kg via oral	Ejemplo número												
	1	2	3	4	5	8	10	12	Imipramina				
0,125	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	0	-	-	0	-	0	-	-	0	-	-	50
4	-	-	0	-	20	0	-	0	-	-	0	-	-
8	-	30	-	-	-	-	-	20	-	-	-	-	60
16	0	60	20	0	20	20	-	-	20	-	20	-	-
32	-	90	-	-	-	-	-	80	-	-	-	-	70
64	60	80	40	20	80	60	-	-	60	-	60	-	100
128	60	100	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

15

20

25

1

mg/kg  
vía oral

Ejemplo número

1 2 3 4 5

5

0,125

- - - - -

0,5

- - - - -

1

- - - - -

2

- 0 - - 0

4

- - 0 - 20

8

- 30 - - -

10

16

0 60 20 0 20

32

- 90 - - -

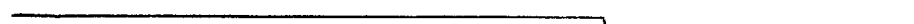
64

60 80 40 20 80

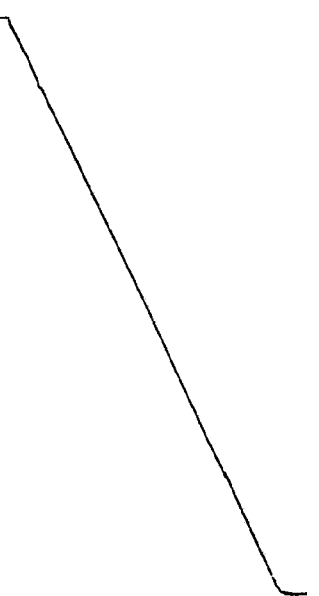
128

60 100 100 - -

15



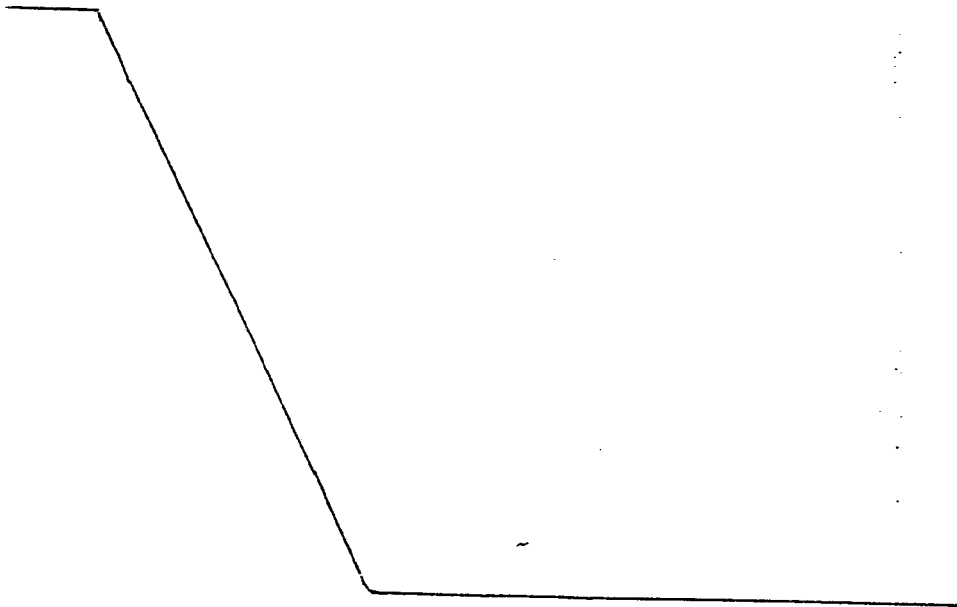
20



25

Ejemplo número

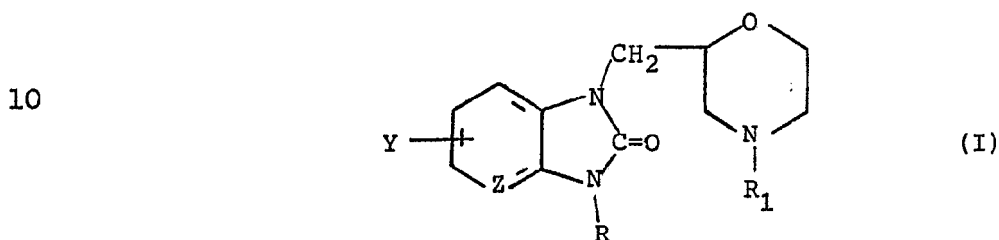
3	4	5	8	10	12	Imipramina
-	-	-	-	-	-	0
-	-	-	-	-	-	30
-	-	-	-	-	-	-
-	-	0	-	0	-	50
0	-	20	0	-	0	-
-	-	-	-	20	-	60
20	0	20	20	-	20	-
-	-	-	-	80	-	70
40	20	80	60	-	60	100
100	-	-	-	-	-	-



1 En resumen la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

5 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos de-  
rivados de morfolina que responden a la fórmula:



donde

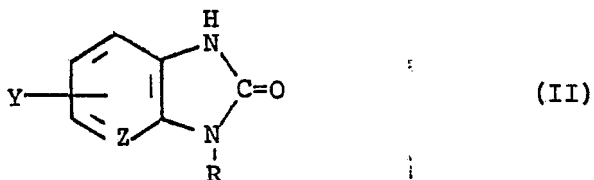
15 Z es CH o N,

Y es un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical  
alquilo inferior o alcoxi inferior de 1 a 4 átomos  
de carbono,

20 R es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior  
o alqueno inferior de 1 a 4 átomos de carbono o el  
radical bencilo o fenilo,

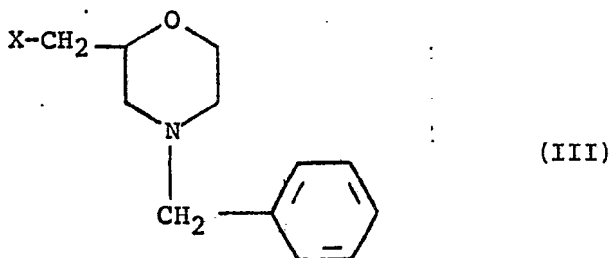
25 R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o el radical bencilo,  
así como las sales de adición de ácidos no tóxicas y farma-  
céuticamente aceptables de dichos derivados, cuyo procedi-  
miento se caracteriza por:

1 a) condensar un compuesto de fórmula:



5

donde Y, Z y R son los definidos anteriormente, previamente metalizado, con una 2-halometil-4-bencil-morfolina de fórmula:



10

15 donde X es un átomo de halógeno, en un disolvente polar, para formar el derivado de morfolina de fórmula (I) donde  $R_1$  es el radical bencilo,

b) y eventualmente someter el derivado así obtenido a hidrogenación catalítica, en medio ácido, para formar el derivado de morfolina de fórmula I donde  $R_1$  es H.

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque la 2-halometil-4-bencil-morfolina es la 2-clorometil-4-bencil-morfolina.

25

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente polar está seleccionado entre

1 el grupo formado por hexametilfosforotriamida, dimetilsulfó-  
xido y dimetilformamida.

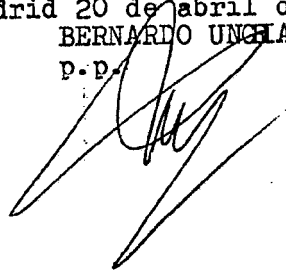
5 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracte-  
terizado porque el agente de metalación es un alcoholato,  
un hidruro o un amiduro de metal alcalino.

5 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, ca-  
racterizado porque la hidrogenación se realiza con hidróge-  
no a presión, en presencia de paladio depositado sobre car-  
bón, en medio ácido acético.

10 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que  
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN  
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE  
MORFOLINA.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-  
sente memoria descriptiva que consta de catorce páginas me-  
canografiadas.

Madrid 20 de abril de 1977  
BERNARDO UNGLIA  
P. P.



20

25