



ESPAÑA

19 ES	11 NÚMERO 478672	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 15 MAR. 1979	

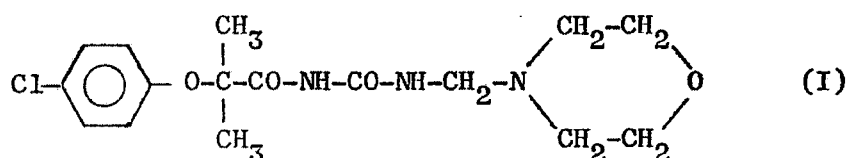
PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

30 PRIORIDADES:		
37 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D295/12/A61K31/535	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION "Nuevo procedimiento de síntesis de la N-2-(p-clorofenoxi)-isobutiril N'-morfolinometilurea".		
71 SOLICITANTE (ES) INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE SANTA PERPETUA DE MOGUDA (Barcelona) Centro Industrial Santiga - c/. Argenters, 6		
72 INVENTOR (ES) D. Jorge ADSARA DALMAU D. Jorge INIESTA PONS		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE D. Pedro SUGRAÑES MOLINE, Agte. Of. Prop. Ind. BARCELONA- Provenza, 304		

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de la presente invención es un nuevo procedimiento de síntesis industrial, rápida, limpia y económica del producto N-2-(p-clorofenoxi)-isobutiril-N'-morfolinometilurea, cuya fórmula de estructura es:



Este producto (I) es conocido también con la denominación ITA-104, más breve y más cómodo para ser usado en las referencias documentales propias del tráfico industrial, comercial e incluso científico.

La propia entidad peticionaria de la presente patente, es titular de la patente española nº 447.114 que se refiere al primer procedimiento conocido para la obtención del producto (I), denominada también ITA-104. Tal como queda reflejado en el texto de la patente citada nº 447.114, el referido producto ITA-104 tiene aplicaciones terapéuticas muy interesantes, especialmente como hipolipemiente. Por dicho motivo, se ha continuado desarrollando trabajos de investigación que permitan ampliar el campo de los conocimientos adquiridos sobre dicho producto ITA-104. Como resultado de estos trabajos, se ha descubierto el nuevo procedimiento que es objeto de la presente invención.

Para mejor comprender la importancia y ventajas

que se logran con este nuevo procedimiento, es interesante hacer una breve referencia al procedimiento inicialmente descubierto, descrito en la patente española nº 447.114. Según dicho procedimiento conocido, en una primera etapa
5 se parte de un derivado reactivo del ácido p-clorofenoxi-isobutírico el cual se convierte en la correspondiente N-p-clorofenoxi-isobutiril-urea. O sea, según este procedimiento se hace reaccionar urea ($\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$) con el cloruro del ácido p-clorofenoxi-isobutírico para obtener la N-p-cloro-
10 rofenoxi-isobutirilurea. En una segunda etapa, la N-p-clorofenoxi-isobutirilurea se hace reaccionar, bajo condiciones de una reacción de Mannich, con formaldehído y morfolina para obtener la N-2-(p-clorofenoxi)-isobutiril-N'-morfolina para obtener la N-2-(p-clorofenoxi)-isobutiril-N'-morfolinometilurea cruda, o sea ITA-104.
15

El producto obtenido con este procedimiento anterior resulta impuro debido a las múltiples reacciones secundarias que acompañan a este tipo de reacción principal utilizado; en consecuencia, es necesario efectuar una purificación consistente en precipitaciones acuosas ácido/base
20 la cual, además de laboriosa, hasta la fecha todavía no ha sido resuelta satisfactoriamente.

En efecto, las reacciones secundarias citadas se producen debido a que, como es bien conocido de los especialistas, la reacción de Mannich, en general, incluye el choque simultáneo o sucesivo de tres especies moleculares reaccionantes, que son: el formaldehído, la amina y el derivado
25 de ácido que para mejor comprensión de la explicación que

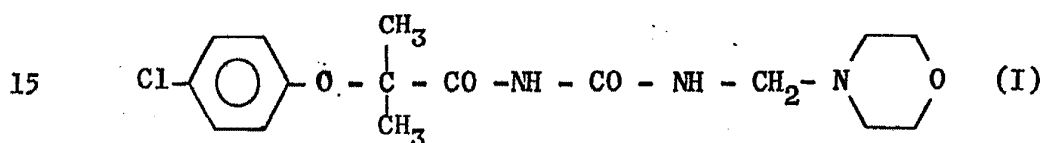
sigue serán denominados como especies A, B y C. Dichas especies A, B y C, al reaccionar entre sí producen numerosos productos resultantes de las reacciones individuales A+A, A+B, A+C, B+B, B+C, y C+C. Tan solo interesa uno de estos
5 productos, y los demás son subproductos indeseados cuya presencia obliga a efectuar una tercera etapa, de purificación, que permita dar al producto la calidad y pureza indispensables para el uso farmacéutico.

En el caso particular de obtención de la N-2-
10 (p-clorofenoxi)isobutiril-N'-morfolinometilurea (I), o sea el producto ITA-104, según el procedimiento conocido que se comenta, en la segunda etapa citada que es la de la reacción de Mannich, reaccionan las especies moleculares siguientes: la N-p-clorofenoxi-isobutirilurea, morfolina y
15 formaldehído, y tal como se ha dicha más arriba se producen, además del producto (I) deseado, numerosos subproductos no deseados. Entonces es obligado proceder a una purificación, la cual se lleva a término en medio acuoso. Según esta purificación, el producto (I) obtenido en la reacción
20 de Mannich junto con los demás subproductos se solubiliza en medio acuoso, procediéndose seguidamente a la precipitación en medio alcalino. Se hace notar el inconveniente de que con motivo de que la N-2-(p-clorofenoxi)-isobutiril-N'-morfolinometilurea es inestable en medio ácido y también
25 en medio alcalino, la purificación descrita resulta poco efectiva puesto que simultáneamente se produce la degradación del producto.

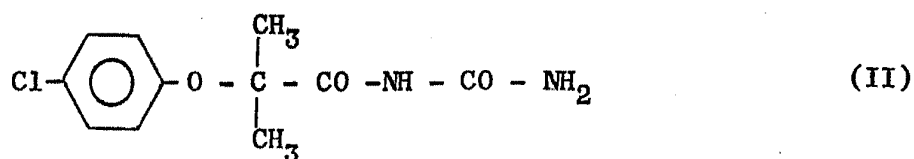
El nuevo procedimiento objeto de la presente

patente de invención es muy importante por el hecho de que modifica la segunda etapa (reacción de Mannich) del procedimiento conocido antes descrito, de modo que sólo intervienen en la reacción dos especies moleculares y en consecuencia se obtiene un producto crudo de calidad suficiente para uso farmacéutico, sin problemas de purificación. En consecuencia, respecto del anterior procedimiento conocido se elimina totalmente la tercera etapa, o sea la de purificación, puesto que según la presente invención se obtiene la N-2-(p-clorofenoxi)-isobutiril-N'-morfolinometilurea de un modo unívoco.

Consiste este nuevo procedimiento de obtención de la N-2-(p-clorofenoxi)-isobutiril-N'-morfolinometilurea (I)



en hacer reaccionar la N-p-clorofenoxi-isobutirilurea (II)



con la N-hidroximetil-morfolina (III).



20 La reacción entre la N-p-clorofenoxi-isobutirilurea (I) y la N-hidroximetil-morfolina (II) se efectúa en

medio acuoso, y preferentemente con adición de un solubilizante tal como dioxano o dimetilformamida. El producto crudo así obtenido no necesita una siguiente fase de purificación, como por ejemplo la adición de ClH para la formación de un clorhidrato. Por el contrario, es muy ventajoso que según este procedimiento el producto (I) cristaliza del crudo de reacción, del que se separa por simple filtración, teniendo calidad suficiente para su uso farmacéutico.

La N-hidroximetil-morfolina se prepara con extraordinaria facilidad según el procedimiento descrito por Henry en Bull. Acad. roy Belg. (3) 28 355, 1.894.

Con lo anteriormente expuesto quedan explicadas las afirmaciones que se hacen en las primeras líneas de esta descripción, en las que se declara que el nuevo procedimiento de síntesis industrial que da a conocer la presente invención es rápido, limpio y económico. En efecto, la rapidez es resultado de que los tiempos de reacción son menores según el presente procedimiento que empleando el procedimiento de la patente anterior nº 447.114, puesto que la síntesis se desarrolla en dos etapas en lugar de tres. La limpieza del procedimiento se desprende directamente de su propia esencia, ya que uno de los resultados más favorables consiste en la obtención del producto (I) exento de impurezas y exento de sub-productos. Y, finalmente, la economía de este nuevo procedimiento es consecuencia directa de las dos ventajas primeramente citadas, debido a que: 1º) Al existir tan solo dos etapas se disminuye, respecto del pro-

cedimiento anteriormente conocido, el tiempo de ocupación de mano de obra, y el tiempo de ocupación de los reactores; y 2º) La limpieza de la reacción permite suprimir operaciones de purificación, de modo que se aumenta el rendimiento y se abarata el coste.

A título de ejemplo, que en ningún caso debe atribuirsele carácter limitativo, se indica a continuación un modo práctico de realización de la invención:

Ejemplo:

Se mezclan 104 g de p-clorofenoxi-isobutiril-urea con 410 ml de dioxano y 325 ml de agua. Se añaden 280 ml de solución acuosa de N-hidroximetil-morfolina de concentración 0,5 mol/100 ml y se calienta a reflujo durante 6 horas. Se enfría a 0º y se filtra, lavándose con una mezcla de alcohol/agua al 50%. Una vez seco, se obtienen 94 g de N-2-(p-clorofenoxi)-isobutiril-N'-morfolinometilurea de p.f. 101º-102º C. Valoración: 98% de riqueza.

El producto es cromatográficamente puro (AcOEt).

IR (BrK) : bandas intensas a 3390, 3320 (-NH),

1710, y 1690 (C=O) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3):

NH = 9,0 - 8,4 (señal amplia) (2)

arílico = 7,06 (centro aritmético del sistema

$A'_2B'_2$)

metileno = 4,20 (d) (2)

metilenos unidos a oxígeno = 3,70 (t) (4)

metilenos unidos a nitrógeno = 2,60 (t) (4)

metilenos geminales = 1,50 (s) (6)

Para la exposición de estos datos se utilizan las referencias internas de TMS, indicando los números entre paréntesis los protones correspondientes a la integral.

Análisis elemental:

		C	H	Cl	N
5	% Calculado	54.01	6.23	9.96	11.81
	% Hallado	53.92	6.26	9.86	11.67

La solución acuosa de N-hidroximetil-morfolina de 0,5 mol/100 ml puede obtenerse, según un procedimiento ya conocido, haciendo reaccionar 172 g de formalina al 35% sobre la que se añaden 174 g de morfolina de forma que la temperatura se mantenga a 50° C. Resultan 350 ml de solución de concentración 0,57 mol/100 ml que pueden añadirse directamente sobre la solución preparada de p-clorofenoxi-isobutiril-urea en dioxano/agua.

La N-p-clorofenoxi-isobutiril-urea necesaria puede prepararse también según procedimiento conocido, a partir del cloruro de p-clorofenoxi-butirilo, de la siguiente forma: se mezclan 80 g de urea, 700 ml de tolueno y 72 ml de piridina. Se calienta a reflujo y se añaden 208 g de cloruro de ácido. Se mantiene el reflujo 4 horas, se enfría y se filtra el precipitado cristalino obtenido, se lava con benceno y luego con solución saturada de bicarbonato sódico y con agua. Una vez seco, se obtiene 180 g de p-clorofenoxi-isobutiril-urea de p.f. 192°-193° C.

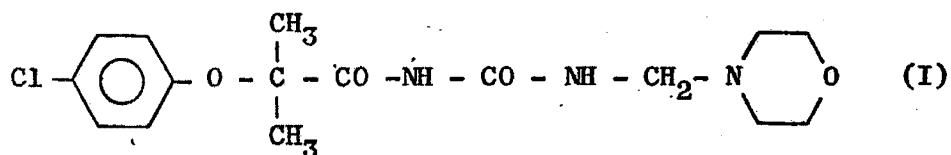
Tal como se ha indicado, el producto deseado es de calidad suficiente para el uso farmacéutico.

En la ejecución práctica del objeto de la presente Patente de Invención podrán variar cuantos detalles no afecten a su propia esencialidad.

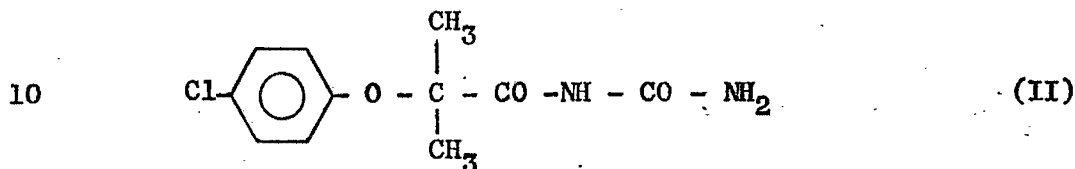
REIVINDICACIONES

Se reivindica como objeto de la presente Patente de Invención:

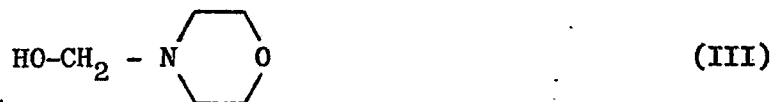
1º.- Nuevo procedimiento de síntesis de la
5 N-2-(p-clorofenoxi)-isobutiril-N'-morfolinometilurea de fórmula



caracterizado por tratar la N-(p-clorofenoxi-isobutirilurea) de fórmula



con N-hidroximetilmorfolina de fórmula



en medio acuoso, preferentemente con ayuda de un solubilizante, como dioxano o dimetilformamida.

15 2º.- "NUEVO PROCEDIMIENTO DE SINTESIS DE LA N-2-(p-CLOROFENOXI)-ISOBUTIRIL-N'-MORFOLINOMETILUREA".

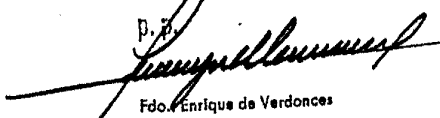
Consta la presente memoria de diez hojas foliadas

y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 15 de Marzo de 1979
INVESTIGACION TECNICA Y APLICADA, S.A.
p.a.

PEDRO RUGAÑES MOLINE

P. E.



Fdo. Enrique de Verdonces