



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

227329

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 295/02

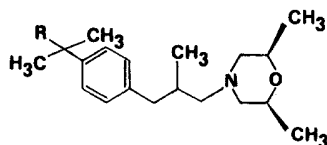
- (22) Přihlášeno 29 07 80
(21) (PV 6797-81)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 17 08 79
(7 560/79) Švýcarsko
(40) Zveřejněno 29 07 83
(45) Vydáno 15 03 86

- (72) Autor vynálezu PFIFFNER ALBERT, BÜLACH (Švýcarsko)
(73) Majitel patentu F. HOFFMANN - LA ROCHE and Co., AKTIENGESELLSCHAFT, BASILEJ
(Švýcarsko)

(54) Způsob výroby derivátů morfolinu

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů morfolinu obecného vzorce I

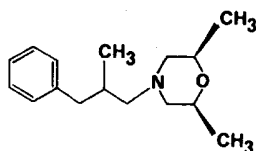


(I)

v němž

R znamená etylovou nebo fenyllovou skupinu,
a solí, jakož i N-oxidů těchto sloučenin.

Způsob výroby nových sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce V



(V)

nechá reagovat se sloučeninou poskytující karboniový ion obecného vzorce VI



v němž

R má shora uvedený význam,

načež se za účelem výroby N-oxidu na sloučeninu vzorce I popřípadě působí peroxidem vodíku nebo perkyselinami, nebo se za účelem výroby soli, báze vzorce I popřípadě převede působením kyseliny o sobě známým způsobem na sůl.

Alkylace sloučeniny obecného vzorce V podle uvedeného postupu se provádí v přítomnosti vhodného množství Friedel-Craftsova katalyzátoru. Jako katalyzátory se hodí známé Friedel-Craftsovy katalyzátory, jako například chlorid hlinitý, chlorid železitý, chlorid zinečnatý, fluorid boritý, chlorid cínu, fluorovodík, sírová kyselina a fosforečná kyselina. Pro účely předloženého vynálezu je zvláště vhodná sírová kyselina.

Použití inertního organického rozpouštědla přitom není nutné, je však výhodné. Jako inertní organické rozpouštědlo se zvláště hodí alkyly jako hexan, cyklohexan, chlorované uhlovodíky, jako chloroform, etyléndichlorid a metylénchlorid, přičemž metylénchlorid je zvláště výhodným. Teplota alkylační reakce není kritická, pohybuje se však zpravidla mezi 0 až 50 °C, výhodně mezi 18 a 20 °C.

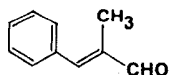
Výhodně a zejména v případě použití sírové kyseliny se po ukončení reakce extrahuje získaný produkt ve formě soli inertním organickým rozpouštědlem, jako například metylénchloridem. Pokud je to žádoucí, může se volný amin získat působením vhodné báze, jako hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, uhličitanu sodného, uhličitanu draselného nebo hydroxidu vápenatého.

Výhodnými sloučeninami, které poskytují karboniové ionty obecného vzorce VI, jsou odpovídající terc.alkoholy, jako 2-metyl-2-butanol nebo terc.chloridy, jako 2-chlor-2-metylbutan.

Za účelem výroby N-oxidů sloučenin vzorce I se na sloučeninu vzorce I působí peroxidem vodíku nebo perkyselinami. Jako rozpouštědla slouží, v případě použití peroxidu vodíku jako oxidačního činidla, alkoholy jako metanol, etanol nebo isopropanol, přičemž posléze uvedený isopropanol je výhodný. Výhodné reakční teploty se pohybují mezi 0 a 50 °C, zvláště výhodně 40 °C. Jako perkyseliny se mohou používat například peroctová kyselina, perbenzoová kyselina, metachlorperbenzoová kyselina, peradipová kyselina. Jako rozpouštědla pro perkyseliny slouží výhodně halogenované uhlovodíky, jako metylénchlorid, chloroform nebo etylénchlorid. Jako reakční teploty jsou vhodné stejné teploty, jako byly uvedeny shora pro reakci s peroxidem vodíku.

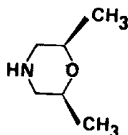
Sloučeniny vzorce I tvoří soli s organickými a anorganickými kyselinami. Jako soli pro sloučeniny vzorce I přicházejí v úvahu zejména soli s fyziologicky použitelnými kyselinami. K těm náleží výhodně halogenovodíkové kyseliny, jako například chlorovodíková kyselina a bromovodíková kyselina, dále fosforečná kyselina, dusičná kyselina, dále jednosytné a dvojsytné karboxylové kyseliny a hydroxykarboxylové kyseliny, jako například octová kyselina, maleinová kyselina, jantarová kyselina, fumarová kyselina, vinná kyselina, citronová kyselina, salicylová kyselina, sorbová kyselina a mléčná kyselina, a konečně sulfonové kyseliny, jako 1,5-naftalendisulfonová kyselina. Výroba takovýchto solí se provádí o sobě známým způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce V se mohou vyrábět tím, že se sloučenina vzorce VIII



(VIII)

smísí se sloučeninou vzorce III



(III)

a získaná směs se katalyticky hydrogenuje.

Jako rozpouštědla se používá výhodně organického rozpouštědla, například alkoholu, jako metanolu. Teplota není kritickou podmínkou, pohybuje se však zpravidla mezi 0 a 50 °C.

Při katalytické hydrogenaci se používá obvyklých hydrogenačních katalyzátorů, jako například platiny, Raney niklu nebo paládía, přičemž zvláště výhodné je 5% paládium na uhlí.

Sloučeniny podle vynálezu obsahují v propylenovém řetězci spojujícím morfolinový zbytek s p-substituovaným fenylovým zbytkem asymetrický atom uhlíku a mohou se tudíž vyskytovat ve formě racematů a ve formě optických antipodů. Optické antipody se mohou získat ze vznikajících racematů štěpením pomocí opticky aktivních kyselin, například (+)-kafrovou kyselinou, (+)-kafr-10-sulfonovou kyselinou, 0,0'-dibenzoylvinnou kyselinou (L- nebo D-forma), L-(+)-vinnou kyselinou, D-(-)-vinnou kyselinou, 4-sulfonátem L-(+)-glutamové kyseliny, L-(-)-jablečnou kyselinou nebo D-(+)-jablečnou kyselinou. Toto štěpení se může provádět pomocí obvyklých štěpících metod.

Sloučeniny podle vynálezu mají fungicidní účinek a mohou se odpovídajícím způsobem používat k potírání hub v zemědělství a v zahradnictví. Uvedené sloučeniny se zvláště hodí k potírání hub typu pravého padlí, jako například padlí travního (*Erysiphe graminis*), padlí okurkového (*Erysiphe cichoracearum*), padlí jabloňového (*Podosphaera leucotricha*), padlí na růžích (*Sphaerotheca pannosa*), padlí révového (*Oidium tuckeri*); dále hub typu rzí, jako jsou například rody *Puccinia*, *Uromyces* a *Hemileia*, zejména *Puccinia graminis* (rez travní), rez ovesná (*Puccinia coronata*), rez kukuřičná (*Puccinia sorghi*), rez plevelová (*Puccinia striiformis*), rez pšeničná (*Puccinia recondita*), rez bobová (*Uromyces fabae*) a rez fazolová (*Uromyces appendiculatus*), jakož i proti *Hemileia vastatrix* a *Phragmidium mucronatum*.

Dále jsou tyto sloučeniny účinné také proti následujícím fytopatogenním houbám: prašné sněti ovesné (*Ustilago avenae*), strupovitosti jableň (*Ventura inaequalis*), *Cercospora arachidicola*, černání pat stébel (*Ophiobolus graminis*), braničnatce plevelové (*Septoria nodurum*) nebo *Marssonina rosae*. Jednotlivé látky z této skupiny sloučenin mají také výrazné vedlejší účinky proti různým druhům následujících rodů: *Rhizoctonia*, *Tilletia*, *Helminthosporium*, jakož i částečně také proti rodům *Peronospora*, *Coniophora*, *Lenzites*, *Corticium*, *Thielaviopsis* a *Fusarium*.

Kromě toho působí sloučeniny vzorce I také proti fytopagenním bakteriím, jako například *Xanthomonas vesicatoria*, *Xanthomonas oryzae* a dalším xanthomonádám, jakož i proti různým druhům *Erwinia*, například *Erwinia tracheiphila*.

Především však jsou sloučeniny podle vynálezu na základě své fungistatické a fungicidní účinnosti vhodné k potírání infekcí, které jsou vyvolávány houbami a kvasinkami, například rodu *Candida*, *Trichophytes* nebo *Histoplasma*. Jsou účinné zejména proti druhům *Candida*, jako je *Candida albicans* a jsou vhodné výhodně k místní terapii povrchových infekcí pokožky a sliznice, zejména genitálního traktu, například vaginitidy, která je speciálně způsobována rodem *Candida*. Zvolená aplikační forma je lokální, takže se účinné látky mohou používat jako terapeuticky aktivní přípravky ve formě mastí, čípků, globulek nebo dalších vhodných forem.

Farmaceutické přípravky se mohou vyrábět o sobě známým způsobem smísením účinných látek s obvyklými organickými nebo anorganickými inertními nosnými látkami nebo/a pomocnými látkami, jako je voda, želatina, laktóza, škrob, hořečnatá sůl stearové kyseliny, masetek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly, vazelina, konzervační činidla, stabilizátory, smáčedla nebo emulgátory, soli k ovlivňování osmotického tlaku nebo pufrů.

Dávkování se provádí podle individuálních požadavků, avšak aplikace denně 1 až 2 tablet, které obsahují 50 až 100 mg účinné látky, po dobu několika dnů představuje výhodné dávkování. Masti obsahují účelně 0,3 až 5 %, výhodně 0,5 až 2 %, zvláště výhodně 0,5 až 1 % účinné látky. Následující popis testu a výsledky uvedené v tabulce skýtají odborníkovi rovněž nutnou informaci pro dávkování účinných látek.

Sloučeniny podle vynálezu byly zkoušeny na svou účinnost vůči *Candida albicans* na kryse pomocí testu "Vaginal-Candidiasis", který je popsán v *Path. Microbiol.* 23: 62 až 68 (1960), přičemž byly zjištěny následující výsledky:

Sloučenina	Koncentrace v %, při které se dosahuje účinku "ED 50"
cis-4-[3-(p-terc.amylfenyl)-2-metylfenyl]-2,6-dimetylmorfolin	0,01
cis-4-/3-[p-(alfa,alfa-dimetylbenzyl)fenyl]-2-metylpropyl/-2,6-dimetylmorfolin	0,01

P ř í k l a d 1

K 1 223 g cis-4-(2-metyl-3-fenylpropyl)-2,6-dimetylmorfolinu ve 4 litrech metylénchloridu se při teplotě -5°C přikape během 45 minut 4 941 g koncentrované sírové kyseliny a potom během 60 minut 520 g 2-metyl-2-butanolu. K reakčnímu roztoku se za chlazení ledem přidá voda a vodná fáze se několikrát extrahuje metylénchloridem. Organické extrakty se promyjí hydroxidem sodným a potom vodou, vysuší se, odpaří se a olejovitý cis-4-[3-(p-terc.amylfenyl)-2-metylpropyl]-2,6-dimetylmorfolin se destiluje ve vakuu. Teplota varu $120^{\circ}\text{C}/13,3\text{ Pa}$.

Cis-4-(2-metyl-3-fenylpropyl)-2,6-dimetylmorfolin, která se přitom používá jako výchozí látka, se může vyrobit následujícím způsobem:

1 000 g alfa-metylcinnaldehydu, 10 litrů metanolu a 789 g cis-2,6-dimetylmorfolinu se pod atmosférou dusíku smísí s přísadkou 50 g 5% paládía na uhlí. Potom se za chlazení vodou při teplotě 30°C provádí hydrogenace až do ukončení spotřeby vodíku, katalyzátor se odfiltruje, metanol se za sníženého tlaku oddestiluje a surový cis-4-(2-metyl-3-fenylpropyl)-2,6-dimetylmorfolin se destiluje. 99% čistý produkt vře při $109^{\circ}\text{C}/7,3\text{ Pa}$.

Příklad 2

Analogickým způsobem jako v příkladu 1 se získá cis-4-/3-[p-(alfa,alfa-dimethylbenzyl)-feryl]-2-metylpropyl/-2,6-dimetylmorfolin o teplotě varu 162 °C/5,33 Pa.

Příklad 3

266 g cis-4-[3-(p-terc.amylfenyl)-2-metylpropyl]-2,6-dimetylmorfolinu se rozpustí v 500 ml absolutního etanolu a při teplotě místnosti se přikape 500 ml 28% roztoku chlorovodíku v etanolu. Homogenní roztok se zahustí na rotační odparce k suchu a zbytek se překrystaluje ze 100 ml vody. Krystalizát se promyje vodou a vysuší se ve vakuové sušárně při teplotě 55 °C. Získá se hydrochlorid cis-4-[3-(p-terc.amylfenyl)-2-metylpropyl]-2,6-dimetylmorfolinu ve formě bílých mírně hygroskopických krystalů o teplotě tání 204 až 206 °C.

Příklad 4

K 21 g cis-4-[3-(p-terc.amylfenyl)-2-metylpropyl]-2,6-dimetylmorfolinu se za chlazení směsí acetonu a pevného kysličníku uhlíčitého přikape roztok 60 ml 30% peroxidu vodíku v 60 ml acetanhydridu tak, aby reakční teplota nepřestoupila 50 °C a potom se reakční směs ponechá dále reagovat 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se pak přezkouší chromatografií na tenké vrstvě (rozpouštědlový systém: směs hexanu a éteru 1:1). Za účelem rozrušení nadbytečného peroxidu se reakční roztok ochladí na -10 °C a přidá se k němu 200 ml 40% hydroxidu draselného. Po 20 hodinách dalšího míchání se reakční směs zředí 500 ml vody a provede se důkladná extrakce chloroformem. Spojené chloroformové extrakty se promyjí do neutrální reakce, vysuší se a odpaří se. Překrystalováním zbytku se 100 ml pentanu získá se čistý cis-4-[3-(p-terc.amylfenyl)-2-metylpropyl]-2,6-dimetylmorfolin-4-oxid.

Následující příklady popisují výrobu farmaceutických přípravků:

Příklad 5

Obvyklým způsobem se připraví vaginální tablety následujícího složení:

cis-4-[3-(p-terc.amylfenyl)-2-metylpropyl]- -2,6-dimetylmorfolin	50 mg
dihydrát sekundárního fosforečnanu vápenatého	400 mg
přímo slisovatelný škrob STA-RX1500	261 mg
laktóza (sušená rozprašováním)	100 mg
polyvinylpyrrolidon	25 mg
citrónová kyselina	5 mg
hořečnatá sůl stearové kyseliny	6 mg
	847 mg

P ř í k l a d 6

Připraví se mast následujícího složení:

cis-4-/3-[p-(alfa,alfa-dimethylbenzyl)fenyl]- -2-metylpropyl/-2,6-dimetylmorfolin	0,7 g
cetylalkohol	3,6 g
tuk z ovčí vlny	9,0 g
bílá vazelína	79,3 g
parafinový olej	7,4 g
	100,0 g

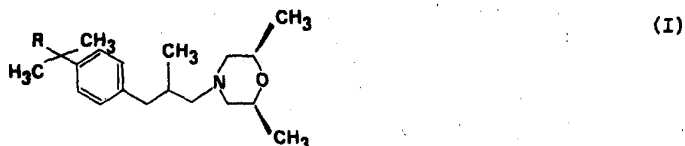
P ř í k l a d 7

Připraví se krém následujícího složení:

cis-4-[3-(p-terc.amylfenyl)-2-metylpropyl]- -2,6-dimetylmorfolin	0,7 g
polyoxyetylénstearát	3,3 g
stearylalkohol	8,0 g
viskózní parafinový olej	10,0 g
vazelína, bílá	10,0 g
karboxyvinylpolymer CARBOPOL 934 Ph	0,3 g
hydroxid sodný, čistý	0,07 g
voda, demineralizovaná	do 100,0 g

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby derivátů morfolinu obecného vzorce I



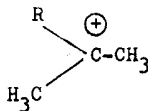
v němž

R znamená etylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

jakož i jejich soli a jejich N-oxidů, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce V



nechá reagovat se sloučeninou poskytující karboniový ion obecného vzorce VI



(VI)

v němž

R má shora uvedený význam,

načež se za účelem výroby N-oxidu, na vzniklou sloučeninu vzorce I popřípadě působí peroxidem vodíku nebo perkyselinami, nebo se popřípadě převede báze vzorce I působením kyseliny na sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se získaný racemát rozštěpí na optické antipódy.