

Case 4-2361⁺



338059

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE MORFOLINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.-G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de morfina, a estos compuestos y a sus sales como nuevas materias y asimismo a los nuevos medicamentos que los contienen y a su empleo.

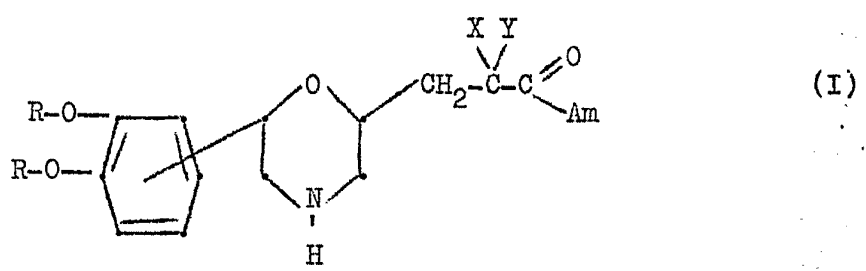
5. Se ha descubierto, sorprendentemente, que los derivados de morfina, no conocidos hasta ahora, de la fórmula general I

**POOR
QUALITY**



= 2 =

338059



5. en la que

R significa en cada caso un átomo de hidrógeno o, juntas ambas R, el grupo metilénico,

10.

X significa hidrógeno, el grupo hidroxílico, el grupo amínico o un grupo inferior alcanoiloxílico o alcanoilamínico y al mismo tiempo

Y significa hidrógeno o bien

X o Y juntas, significan el radical oxo y

15.

Am significa el grupo amínico o un grupo inferior alquilamínico o dialkilamínico, un grupo polimetilenimínico con 5 a 8 miembros cíclicos o el grupo morfolínico,



= 3 =

338059

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos tienen intensa actividad farmacológica, particularmente en el campo del sistema cardiovascular. En el gato narcotizado, aparece ya después de la administración de pequeñísimas

5. dosis una perdurable disminución de la presión sanguínea. Al mismo tiempo, los compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido presentan un índice terapéutico favorable.

10. Sirven en particular como materias activas hipotensoras para el tratamiento de la hipertonia.

- En los compuestos de la fórmula general I y las respectivas materias de partida que se indican más adelante X, en concepto de grupo alcaniloxílico inferior, es particularmente el grupo acetoxílico y asimismo, por ejemplo,
15. el grupo propionoxílico, butiroxílico, isobutiroxílico, valeroxílico, isovaleroxílico o pivaloiloxílico; y en concepto de grupos alcanilamínico, el grupo acetamídico, propionamídico o butiramidico. Am, además del grupo amínico, puede ser, por ejemplo, el grupo metilamínico, etilamínico, n-propilamínico, isopropilamínico, n-butilamínico, isobutilamínico, butilamínico secundario, butilamínico terciario, dimetilamínico, etilmetilamínico, dietilamínico, metilpropilamínico, metil-isopropilamínico, di-n-propilamínico, di-n-butilamínico, 1-pirrolidinílico, piperidínico, hexahidro-1H-
20. -acepin-1-ílico, 2-metilpiperidínico, octahidro-1-azocinílico,
- 25.



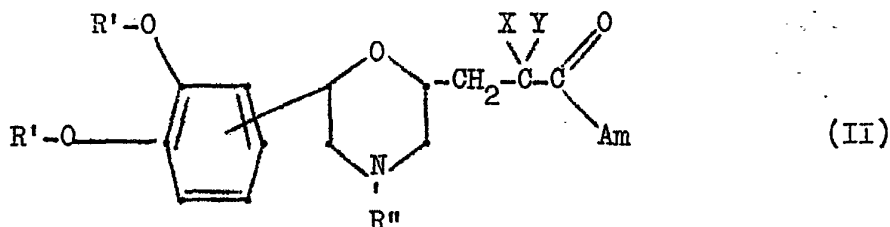
= 4 =

338059

2,6-dimetilpiperidínico o morfolínico.

Para preparar los compuestos de la fórmula general I se hace actuar sobre un compuesto de la fórmula general II

5.



10.

en la que

R' significa en cada caso un grupo arilmetílico o diarilmetílico o, juntas ambas R', el grupo metilénico,

15.

R'' significa un grupo arilmetílico o diarilmetílico y

X, Y y Am tienen el significado que se ha expuesto en la fórmula I,



= 5 =

338059

5. o sobre una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula general II, hidrógeno activado catalíticamente, hasta que se haya absorbido la cantidad suficiente para la disociación de los radicales arilmetílicos o diarilmetílicos presentes en calidad de R" y eventualmente de R', y si se quiere el derivado morfolínico de la fórmula general I que se ha obtenido se transforma en una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico.

10. La hidrogenólisis de las bases de la fórmula general II o de sus sales de adición de ácido se efectúa, por ejemplo, en presencia de un catalizador de metal noble (como el carbón paladiado) o de un catalizador compuesto de níquel o de una aleación de níquel, en un disolvente orgánico apropiado (como, por ejemplo, el etanol), a la temperatura ambiente y con presión normal. Las soluciones de las sales de adición de ácido se preparan, por ejemplo, in situ, por adición de la cantidad equimolar o un exceso del ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) deseado para componente de la sal.

20. Las amidas de la fórmula general II son a su vez compuestos nuevos. Para prepararlas puede partirse, por ejemplo, de alcoholes alfa-aminometilbencílicos substituídos conforme a la definición de R', como el alcohol 3,4-dibenciloxi-, 2,3-dibenciloxi- o 3,4-metilendioxi-alfa-aminometil-bencílico. De estos compuestos se obtienen, por

25.



= 6 =

338059

- condensación con benzaldehído y reducción consecutiva con borohidruro sódico, los alcoholes alfa-bencilaminometil-bencílicos correspondientemente substituídos. Estos últimos se hacen reaccionar, por ejemplo, con ésteres alkílicos inferiores de ácido 4,5-epoxivaleriánico o con acetales dialkílicos inferiores (por ejemplo, el acetal dietílico del 3,4-epoxibutiraldehído), para formar los ésteres alkílicos inferiores de ácido 5-[N-bencil-N-(beta-hidroxi-fenetil)-amino]-4-hidroxi-valeriánico o respectivamente los acetales dialkílicos inferiores de 4-[N-bencil-N-(beta-hidroxi-fenetil)-amino]-3-hidroxi-butiraldehído, correspondientemente substituídos. Con estos ésteres o acetales se preparan por cierre del anillo (por ejemplo, mediante ácido p-toluensulfónico en un alcohol inferior, en particular el etanol, a su temperatura de ebullición; o con cloruro de hidrógeno etanólico, a unos 50°) ésteres alkílicos inferiores de ácido 4-bencil-6-fenil-2-morfolin-propiónico o respectivamente acetales dialkílicos inferiores de 4-bencil-6-fenil-2-morfolin-acetaldehídos, correspondientemente substituídos. Dichos ésteres se hacen reaccionar directamente con amoníaco o con aminas de la fórmula general III
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.



338059

en la que

Am tiene el mismo significado que se ha indicado antes,

- para formar compuestos de la fórmula general II en los que
5. X e Y son átomos de hidrógeno; o bien se los convierte, pasando por los ácidos libres, en los correspondientes cloruros de ácido o en anhídridos mixtos con semiésteres de ácido carbónico y estos últimos se convierten, con amoníaco o con aminas de la fórmula general III, en compuestos
10. de la fórmula general II.

- De los acetales dialkílicos inferiores que se han citado antes de 4-bencil-6-fenil-2-morfolin-acetaldehidos substituídos conforme a la definición se ponen en libertad (por ejemplo, mediante tratamiento con ácido sulfúrico o ácido p-toluensulfónico en solución acuosa alcalina) los correspondientes aldehidos y a continuación se transforman éstos (por ejemplo, mediante reacción con cianuro sódico o potásico en ácido acético) en las respectivas cianhidrinas, es decir, en 4-bencil-6-fenil-2-morfolin-lactonitrilos substituídos conforme a la definición. Estos
15. últimos, por reacción con cloruro de hidrógeno y etanol o metanol y a continuación con agua, se convierten, pasando por los clorhidratos de imidoéster, en los respectivos
20. ésteres etílicos o metílicos, los cuales, al reaccionar con



= 8 =

338059

amoníaco o con aminas de la fórmula general III, dan amidas de la fórmula general II con un grupo hidroxílico en calidad de X e hidrógeno en calidad de Y. De tales amidas se obtienen por alcanoilación o respectivamente oxidación (por

5. ejemplo, mediante dióxido mangánico) amidas de la fórmula general II con un grupo alcanoiloxílico inferior en calidad de X e hidrógeno en calidad de Y, o respectivamente con el radical oxo en calidad de X e Y conjuntamente.

10. Por otra parte, las cianhidrinas mencionadas antes pueden hacerse reaccionar con amoníaco (en etanol, por ejemplo), para formar los alfa-amino-4-bencil-6-fenil-2-morfolinpropionitrilos correspondientemente substituidos, los cuales se convierten de manera análoga a la de los lactonitrilos citados antes en ésteres alquílicos inferiores,

15. correspondientemente substituidos, de 4-bencil-6-fenil-2-morfolinalanina, de los que, al reaccionar con amoníaco o con aminas de la fórmula general III, se originan amidas de la fórmula general II, provistas de un grupo amínico en calidad de X y de hidrógeno en calidad de Y. Estas, a

20. su vez. pueden alcanoilarse para formar amidas de la fórmula general II con un grupo alcanoilamínico inferior en calidad de X e hidrógeno en calidad de Y.

En la conversión de los 4-bencil-
-6-fenil-2-morfolinacetaldehidos racémicos substituidos



338059

- conforme a la definición (que por su parte se han preparado por cierre del anillo y disociación de acetal) en las respectivas cianhidrinas, estas últimas se obtienen en forma de mezclas de diastereómeros. Tales mezclas, si se quiere, pueden separarse por cromatografía (por ejemplo, en gel de sílice). Más apropiado es, sin embargo, elaborar ulteriormente las mezclas y separar un producto resultante, por ejemplo de los ésteres alifáticos inferiores de ácido 4-bencil-6-fenil-2-morfolinoláctico o respectivamente de 4-bencil-6-fenil-2-morfolinoalanina substituídos conforme a la definición obtenibles a partir de las cianhidrinas o a partir de los alfa-amino-4-bencil-6-fenil-2-morfolinopropionitrilos substituídos conforme a la definición que se originan de ellas en la reacción con amoníaco, por acción de cloruro de hidrógeno en un alcohol inferior y consecutivamente agua. Estos ésteres se descomponen en los diastereómeros, por ejemplo mediante cromatografía repetida en una cantidad 50 a 100 veces aproximadamente mayor de gel de sílice, con empleo de éter, benceno o sus mezclas o respectivamente de benceno y una pequeña adición de etanol, como agentes de elución. De manera análoga, la separación de las mezclas de diastereómeros puede efectuarse también en la etapa de las amidas, es decir, de las materias de partida inmediatas del procedimiento de este invento correspondientes a la fórmula general II, en cuyo caso se cluye, por ejemplo, con mezclas de benceno y un poco de etanol, o de benceno,
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



= 10 =

338059

- cloroformo y un poco de etanol. Cuando se necesitan para materias de partida de la fórmula general II amidadas en las que X e Y, juntas, materializan el radical oxo, o sea cuando se omite otra vez el centro de asimetría de la
5. cadena lateral en la oxidación de los respectivos compuestos hidroxílicos, Todas las etapas intermedias se realizan de conveniencia con mezclas de diastereómeros. Asimismo pueden emplearse eventualmente para todas las reacciones, incluida la hidrogenólisis para llegar a las materias finales de la fórmula general I, mezclas de diastereómeros que cristalizan parcialmente, por ejemplo con la relación de 1:1 entre los componentes.
- 10.

- Si se quiere, también los racematos obtenidos como compuestos de la fórmula general I con cualquier significado de X e Y pueden descomponerse de la manera ordinaria, por ejemplo por cristalización fraccionada de sus sales de adición con componentes de actividad óptica, o bien puede realizarse esta descomposición en un producto preliminar (por ejemplo, en los ésteres mencionados antes
15. o en las amidadas de la fórmula general II) y seguirse la elaboración con los componentes ópticamente activos.
- 20.

- Los compuestos de la fórmula general I obtenidos por el procedimiento de este invento se transforman a continuación, si se quiere, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, procediendo de la manera
- 25.



338059

- ordinaria, siempre que no se prefiera realizar ya la hidrogenólisis en la sal de adición de ácido deseada, es decir, en presencia del ácido inorgánico u orgánico que se desea para componente de la sal. Por ejemplo, se trata
5. una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico, como metanol, o éter, con el ácido deseado para componente de la sal o con una solución del mismo y se separa la sal precipitada.
10. Para el uso como medicamentos, pueden emplearse, en lugar de las bases libres, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.
15. En tal caso es ventajoso que las sales que se hayan de usar como medicamentos sean bien cristalizables y poco o nada higroscópicas. Para la formación de sales con compuestos de la fórmula general I pueden utilizarse, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido 1,2-etandisulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico.
- 20.



= 12 =

338059

- Los nuevos compuestos de la fórmula general I se administran por vía peroral, rectal o parenteral. Las dosis diarias de las bases libres o de sus sales aceptables farmacéuticamente oscilan entre 0,1 y 10 mg para los pacientes adultos. Las formas apropiadas de dosificación unitaria, grageas, pastillas, supositorios o ampollas, contienen preferentemente de 0,05 a 5 mg de un compuesto de la fórmula general I o de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Entra también en cuenta el uso de cantidades correspondientes de formas de aplicación no dosificadas en unidades, como soluciones para gotas, jarabes, sprays o aerosoles.
- 5.
- 10.

- Las formas de dosificación unitaria para uso peroral contienen preferentemente como materia activa entre 1 y 80% de un compuesto de la fórmula general I o de una sal farmacéuticamente aceptable de uno de dichos compuestos. Para prepararlas, se combina la materia activa, por ejemplo, con materias de vehículo sólidas, en polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita o manita; almidones, como el almidón de patata, el almidón de maíz o la amilopectina; con polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; con derivados de celulosa o gelatina, eventualmente con inclusión de deslizantes, como el estearato de magnesio o de calcio o polietilenglicoles de peso molecular adecuado, formando pastillas o núcleos para grageas. Estos últimos se recu-
- 15.
- 20.
- 25.



338059

- bren, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar (que pueden contener además, por ejemplo, goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio) o con una laca disuelta en disolventes orgánicos, o mezclas de disolventes orgánicos, de fácil volatilidad. A estos recubrimientos pueden agregarse colorantes (por ejemplo, para caracterizar dosis diferentes de materia activa).
- 5.

- Otras formas aptas de dosificación unitaria para la vía oral son las cápsulas encajables de gelatina, así como las cápsulas blandas, cerradas, de gelatina y un ablandador. Las primeras contienen la materia activa preferentemente en forma de granulado, eventualmente en mezcla con agentes de dilución, como el almidón de maíz, con agentes deslizantes, como el talco o el estearato de magnesio, y eventualmente con estabilizadores, como el metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o el ácido ascórbico. En las cápsulas blandas la materia activa está preferentemente disuelta o suspendida en líquidos apropiados, como los polietilenglicoles líquidos, en cuyo caso pueden estar añadidos igualmente estabilizadores.
- 10.
- 15.
- 20.

- Como formas de dosificación unitaria para el uso rectal entra en cuenta, por ejemplo, los supositorios, constituidos por una combinación de un compuesto de la fórmula general I, o de una sal apropiada del mismo, con un substrato graso neutro; o también las cápsulas rectales
- 25.



= 14 =

338059

- de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles de peso molecular apropiado. Las ampollas para administración parenteral, y particularmente intramuscular, contienen de preferencia una sal de adición de ácido, soluble en agua, de un compuesto de la fórmula general I, en concentración de 0,5 a 10% preferentemente, junto, si se quiere, con estabilizadores apropiados y sustancias amortiguadoras apropiadas, en solución acuosa.
- 5.
10. La formulación que sigue ilustra más detenidamente la preparación de pastillas:
- Se mezclan homogéneamente 0,10 g de clorhidrato de d,l-cis(diequat.)-6-(3,4-dihidroxifenil)-2-morfolinolactamida con 80,00 g de lactosa, 31,00 g de almidón de maíz desecado y 5,00 g de dióxido de silicio coloidal y se humedece la mezcla uniformemente con una dispersión de 5,00 g de gelatina, 1,40 g de dióxido de silicio coloidal y 1,00 g de glicerina en unos 50 cc de agua destilada. La masa así humedecida se granula haciéndola pasar por un tamiz III
- 15.
20. (1,2 mm de luz de mallas, 25 mallas por cm^2). Se seca el granulado a 40-50° durante unas 12 horas y luego se le pasa por un tamiz III-IIIa (0,75 mm de luz de mallas, 49-64 mallas por cm^2). A continuación se le mezcla bien con 9,00 g de almidón de maíz, 1,00 g de dióxido de silicio coloidal,
25. 6,00 g de talco y 0,50 g de estearato de magnesio y se com-



338059

prime la mezcla en pastillas, en número de 1000. Cada pastilla pesa 0,140 g y contiene 0,10 mg de materia activa (clorhidrato). Estas pastillas sirven, por ejemplo, para el tratamiento de hipertensiones de diversa génesis.

5.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto explicar más detalladamente la realización del procedimiento de este invento, sin limitar el alcance del invento en ningún sentido. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

10. EJEMPLO 1.

Una solución de 1,47 g de d,l-cis(diequat.)-N-metil-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinopropionamida en 150 cc de etanol (al 96%) se sacude a la temperatura ambiente y bajo hidrógeno con 1,0 g de carbón paliado al 10% y 2,0 cc de solución etanólica de cloruro de hidrógeno (que contiene 13% de cloruro de hidrógeno en etanol al 96%). Al cabo de unas 2 horas, la absorción de hidrógeno cesa. Se separa entonces el catalizador por filtración, se lava con etanol y se concentra el filtrado en vacío a 40-50°. Al enfriarlo y combinarlo con una mezcla de etanol/isopropanol/éter se solidifica el clorhidrato oleoso. Después de recristalización en etanol/éter, el clorhidrato de hidrato de d,l-cis(diequat.)-N-metil-6-(3,4-dihidroxifenil)-2-morfolinopropionamida funde a 113-118°, con descomposición.



= 16 =

338059

La materia de partida para este ejemplo se prepara así:

5. a) Se trata con 35 cc de benzaldehído recién destilado una solución de 100,0 g de alcohol alfa-aminometil-3,4-dibenciloxibencílico en 800 cc de benceno y se la hierve en reflujo en el separador de agua. Al cabo de unas 3 horas se ha separado la cantidad teórica de agua. Se concentra entonces la solución hasta unos 400 cc, se la trata con n-hexano hasta enturbiamiento y se la enfría, lo que hace que se precipite el producto cristalino. Después de recrystalizar en benceno/n-hexano, se obtiene el alcohol 3,4-dibenciloxi-alfa-(bencilidnaminometil)-bencílico, de punto de fusión 93-95°.
10. b) 60,0 g del alcohol 3,4-dibenciloxi-alfa-(bencilidnaminometil)-bencílico se suspenden en 500 cc de isopropanol, se instala en la suspensión, agitando, a la temperatura ambiente y en un período de 30 minutos, una solución de 50,0 g de hidruro bórico de sodio en 450 cc de metanol enfriado con hielo y a continuación se hierve la mezcla reaccional en reflujo durante 4 horas, lo que hace que la substancia se disuelva. Se enfría entonces la mezcla reaccional, se la concentra a 50° y en vacío, hasta sequedad, se mezcla el residuo sólido con 800 cc de agua y se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos
20. clorofórmicos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se los exprime del disolvente en vacío, a
- 25.



338059

40^o. Después de recristalización en benceno/n-hexano del producto que queda, el alcohol 3,4-dibenciloxi-alfa-(bencilaminometil)-bencilico funde a 107-109^o.

- c) 40,0 g del alcohol 3,4-dibenciloxi-alfa-
5. -(bencilaminometil)-bencilico y 20,0 g de éster etílico de ácido 4,5-epoxi-valeriánico, de punto de ebullición 96-97^o/20 Torr (preparado por epoxidación del éster etílico de ácido alilacético con ácido perbenzoico en cloroformo, en la oscuridad y a 0^o) se hierven en reflujo en 250 cc
10. de etanol absoluto, bajo nitrógeno y durante 14 horas. Después de evaporar el etanol en vacío a 60^o, queda el éster etílico, oleoso, del ácido 5-[N-bencil-N-(3,4-dibenciloxi-beta-hidroxi-fenil)-amino]-4-hidroxi-valeriánico.
- d) Se disuelve en 100 cc de etanol absoluto el
15. éster anterior (alrededor de 60 g), se le trata con una solución de 45,0 g de hidrato de ácido p-toluensulfónico en 150 cc de etanol absoluto y se le hierve en reflujo, bajo nitrógeno, durante 18 horas. A continuación se evapora el etanol en vacío a 45-50^o, se vierte en agua el aceite
20. que queda, se alcaliniza con carbonato sódico sólido y se sacude varias veces con éter, Los extractos etéreos reunidos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico; luego se evapora el éter y se separa la mezcla oleosa cromatografiándola por tres veces en una cantidad 20 veces mayor de
25. gel de sílice, cada vez, con una mezcla de benceno/cloro-



338059

formo/acetona (5:5:0,25) como disolvente. Después de recristalización en cloruro de metileno/éter, el éster etílico de ácido d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinopropiónico funde a 91-92°.

5. e) 2,44 g del éster etílico de ácido d,l-cis-(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinopropiónico se disuelven en 10 cc de benceno y se tratan con 150 cc de solución de metilamina (33% de metilamina en etanol absoluto). Se deja reposar la solución límpida,
10. en un matraz cerrado, cuatro días a la temperatura ambiente y luego se concentra la mezcla reaccional en vacío, a 50°, hasta sequedad y se cromatografía el residuo sólido en una cantidad 80 veces mayor de gel de sílice con una mezcla de benceno/etanol (92:8) como disolvente. Después de recristalización en una mezcla de acetato de etilo/éter (1:1),
15. la d,l-cis(diequat.)-N-etil-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinopropionamida funde a 127-129°.

EJEMPLO 2.

20. Una solución (0,640 g) de la d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinolactamida de punto de fusión 129-130° en 40 cc de etanol (al 96%) se sacude bajo nitrógeno y a la temperatura ambiente con 0,60 g de carbón paladiado al 10% y 0,70 cc de solución



= 19 =

338059

- etanólica de cloruro de hidrógeno (como en el ejemplo 1).
Al cabo de unas 3 horas la absorción de hidrógeno cesa.
Se filtra entonces el catalizador, se lava con agua y se
concentra el filtrado en vacío a 35-40°. Con el enfriamiento
y la mixturación con éter el clorhidrato oleoso se solidi-
fica en un polvo amorfo. Después de recristalización en
etanol/éter, un diastereómero, el clorhidrato de d,l-cis-
-(diequat.)-6-(3,4-dihidroxifenil)-2-morfolinolactamida,
funde a 208-210°, con descomposición (véase el ejemplo 3).
10. La materia de partida para este ejemplo se
prepara así:
- a) Se hierven en reflujo durante 14 horas, bajo
nitrógeno, 24,0 g de alcohol 3,4-dibenciloxi-alfa-(ben-
cilaminometil)-bencílico (preparado como en el ejemplo 1,
15. b) y 12,0 g de 1,1-dietoxi-3,4-epoxi-butano, en 200 cc de
etanol absoluto. Después de evaporar el etanol en vacío a
60°, queda el acetal dietílico, oleoso, de 4-[N-bencil-N-
-(3,4-dibenciloxi-beta-hidroxi-fenetil)-amino]-3-hidroxi-
20. -butiraldehído.
- b) El acetal anterior (35,5 g) se disuelve en
100 cc de etanol absoluto, se trata con una solución de
22,0 g de hidrato de ácido ptoluensulfónico en 200 cc de
etanol absoluto y se hierve en reflujo bajo nitrógeno, du-
rante 14 horas. A continuación se elabora la mezcla reac-



338059

- cional como en el ejemplo 1, d) y se separa el aceite que queda, cromatografiándolo dos veces en una cantidad 40 veces mayor de gel de sílice, cada vez, con una mezcla de benceno/cloroformo/acetato de etilo (6:6:2,5) como disolvente. Después de recristalización en pentano, el acetal dietílico de d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinoacetaldehído funde a 58-60°.
- 5.
- c) 40,0 g del acetal dietílico de d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinoacetaldehído se disuelven en 300 cc de n-butanol. Luego, con agitación vigorosa y refrigeración por medio de baño de hielo, se instila en un período de 15 minutos una solución de 25,0 cc de ácido sulfúrico concentrado en 300 cc de agua, lo que hace que se originen dos fases. A continuación se hierve en reflujo la mezcla reaccional bajo nitrógeno, durante 10 minutos, se la enfría, se la vierte en agua, se la alcaliniza con carbonato sódico sólido y se la sacude varias veces con éter. Los extractos etéreos, combinados, se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico. Luego se evapora el disolvente en vacío a 70° y, cromatografiando en una cantidad 30 veces mayor de gel de sílice con una mezcla de benceno/cloroformo/acetato de etilo (6:6:2,5) como disolvente, se separa el aceite que queda. Después de recristalizar en una mezcla de benceno/éter, el d,l-cis-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- (diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolino-acetaldehído funde a 124-125°.



- d) 9,0 g del d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfclinoacetaldehido se disuelven en una mezcla de 80 cc de ácido acético glacial, 40 cc de etanol y 40 cc de agua. Luego, en un recipiente cerrado y mientras se agita y se refrigera con ayuda de un baño de hielo, se añaden en porciones, en un período de 30 minutos, 9,60 g de cianuro potásico sólido y a continuación se deja la solución límpida 14 horas en reposo a la temperatura ambiente. A continuación se trata la mezcla reaccional con otros 4,0 g de cianuro potásico sólido, se la hierve en reflujo bajo nitrógeno durante una hora, se la enfría, se la vierte en agua, se la alcaliniza con carbonato sódico sólido y se la sacude varias veces con éter. Los extractos etéreos, combinados, se lavan con solución de carbonato sódico y con agua y se secan sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente en vacío a 40-45°, queda la mezcla oleosa de los dos diastereómeros de cianhidrina de d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfclinoacetaldehido.
5. 10. 15. 20. 25.
- c) La mezcla anterior de cianhidrina (8,0 g) se disuelve en 45 cc de cloroformo, se trata con 9,0 cc de una solución de cloruro de hidrógeno en cloroformo/etanol (100 g de cloruro de hidrógeno seco en 500 cc de etanol absoluto/cloroformo 1:1) y se deja reposar la solución en un matraz cerrado, bajo nitrógeno, 2½ días a 0°. Luego se evapora el disolvente en vacío, a 35-40°, se recoge en una



338059

- mezcla de 20 cc de agua y 40 cc de etanol el aceite que queda y se mantiene la solución límpida en un baño de María 15 minutos a 50-55°. Después se enfría la solución, se la vierte en agua y se la elabora como en el ejemplo 1, d).
5. La mezcla oleosa de los ésteres diastereómeros (6,0 g) se separa por cromatografía repetida empleando cada vez una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice y utilizando como disolvente una mezcla de éter/benceno (3:2). Se obtienen los dos diastereómeros de éster etílico de ácido d,l-cis-(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinoláctico, de punto de fusión 90-92° y 106-108° (recristalizados en cloruro de metileno/éter).
- 10.
- f) 0,55 g del éster etílico de ácido d,l-cis-(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinoláctico de punto de fusión 90-92° se disuelven en 3,0 cc de benceno; se añaden luego 6,0 cc de amoníaco etanólico (15 % de amoníaco en etanol), 5,0 cc de solución acuosa concentrada de hidróxido amónico y más amoníaco etanólico hasta limpidez de la solución (alrededor de 9 cc) y se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente en un matraz cerrado. Al cabo de 24 horas se trata la mezcla reaccional con otros 5,0 cc de solución acuosa concentrada de hidróxido amónico. Después de un total de 2½ días de reposo, se concentra la solución en vacío, a 45-50°, hasta sequedad
- 15.
- 20.
25. y el aceite que queda se cromatografía en una cantidad 100



338059

5. vccos mayor de gel de sílice con una mezcla de benceno/etanol (20:1) como disolvente. Luego de recristalización en cloruro de metileno/éter, uno de los diastereómeros, la d,1-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-norfolinolactamida, funde a 129-130°.

EJEMPLO 3.

10. Una solución (0,70 g) de la d,1-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-norfolinolactamida de punto de fusión 161-163° en 40 cc de etanol (al 96%) se sacude con 1,0 g de carbón paladiado al 10% y 1,30 cc de solución etanólica de cloruro de hidrógeno (que contiene 20% de cloruro de hidrógeno en etanol absoluto), a la temperatura ambiente y bajo hidrógeno. La absorción de hidrógeno cesa al cabo de unas 5 horas, y entonces se elabora la mezcla reaccional como en el ejemplo 2. Después de recristalización en una mezcla de etanol/isopropanol, el
15. segundo diastereómero, clorhidrato de d,1-cis(diequat.)-6-(3,4-dihidroxifenil)-2-norfolinolactamida, funde a 142-146°, con descomposición (véase el ejemplo 2).
- 20.

25. La materia de partida para este ejemplo, la d,1-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-norfolinolactamida, de punto de fusión 161-163°, se prepara a partir del éster etílico de ácido d,1-cis(diequat.)-4-



= 24 =

338059

bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinoláctico, de punto de fusión 106-108° (separado en el ejemplo 2, e), de manera análoga a la del ejemplo 2, f).

EJEMPLO 4.

5. Una solución de 0,350 g de amida de ácido d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinopirúvico en 80 cc de etanol (al 96%) se sacude a la temperatura ambiente y bajo hidrógeno con 0,60 g de carbón paladiado al 10% y 0,80 cc de solución etanólica
10. de cloruro de hidrógeno (como en el ejemplo 1). La absorción de hidrógeno cesa al cabo de unas 4 horas, y entonces se elabora la mezcla reaccional como en el ejemplo 1. Después de recristalización en una mezcla de metanol[etanol]éter, el clorhidrato de la amida de ácido d,l-cis(diequat.)-
15. -6-(3,4-dihidroxifenil)-2-morfolinopirúvico funde a 158-163°, con descomposición.

La materia de partida para este ejemplo se prepara como sigue:

20. a) Se disuelven en 150 cc de acetonitrilo 2,50 g de la mezcla de diastereómeros de d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinolactamida (preparada a partir de la mezcla de los diastereómeros de éster etílico de ácido d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinoláctico del ejemplo 2, e), proce-



= 25 =

338059

diendo como en el ejemplo 2, f), se trata luego la solución con 5,0 g de dióxido de manganeso activado (preparado según las indicaciones de Attenburrow y col., Soc. 1952, 1094) y se la hierve en reflujo y con agitación durante 18 horas.

5. Seguidamente se filtra por succión la mezcla reaccional caliente en un material filtrante (por ejemplo, Hyflo) y se lava el residuo del filtro varias veces con acetonitrilo caliente. Se combinan las soluciones de acetonitrilo, se las evapora en vacío y a 50°, hasta sequedad, y se separa
10. la mezcla sólida que queda, por cromatografía en una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice y utilizando como disolvente una mezcla de benceno/cloroformo/etanol (5:5:0,3). Después de recristalización en benceno caliente y a continuación en cloruro de metileno/éter, la amida de ácido
15. d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinopirúvico funde a 152-153°, con descomposición.

EJEMPLO 5.

- Una solución (0,80 g) de d,l-cis(diequat.)-
-N-metil-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinoala-
20. ninamida de punto de fusión 123-124° en 50 cc de etanol (al 96%) se sacude, a la temperatura ambiente y bajo hidrógeno, con 1,30 g de carbón paladiado al 10% y 2,0 cc de solución etanólica de cloruro de hidrógeno, (como en el ejemplo 3). Después del enlentecimiento de la absorción de hidrógeno,
25. se añaden a la mezcla reaccional 0,50 g más de carbón pa-



338059

- ladiado al 10% y 1,00 cc de solución etanólica de cloruro de hidrógeno. La absorción de hidrógeno se detiene al cabo de unas 6 $\frac{1}{2}$ horas, y entonces se elabora la mezcla reaccional como en el ejemplo 1. Después de recristalización en
5. una mezcla de metanol/etanol/éter, uno de los diastereómeros, el clorhidrato de hidrato de d,1-cis(diequat.)-N-metil-6-(3,4-dihidroxifenil)-2-morfolinoalanin-amida, funde a 193-198 $^{\circ}$, con descomposición (véase el ejemplo:6).
10. La materia de partida de este ejemplo se prepara de la manera siguiente:
- a) Se disuelve en 25 cc de etanol (al 96%) la mezcla oleosa (10,73 g) de los diastereómeros de cianhidrina de d,1-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinoacetaldehído (preparada como en el ejemplo 2, d),
15. se trata la solución con 250 cc de amoníaco etanólico (15 % de amoníaco en etanol) y se deja reposar la solución límpida 4 días a la temperatura ambiente, en un matraz cerrado. Después de evaporar consecutivamente el disolvente en vacío, a 50 $^{\circ}$, queda la mezcla oleosa de los dos diastereómeros de
20. d,1-cis(diequat.)-alfa-amino-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinopropionitrilo.
- b) Se disuelven en 50 cc de cloroformo la mezcla anterior de los nitrilos diastereómeros (10,0 g), se la trata con 16,0 cc de una solución de cloruro de hidrógeno



= 27 =

338059

- en cloroformo/etanol (como en el ejemplo 2, c), y se deja reposar la solución límpida durante 6 días a 0^o, en un matraz cerrado. A continuación se elabora la mezcla reaccional como en el ejemplo 2, c). Después de la evaporación del disolvente, el aceite que queda se separa cromatografiándolo por dos veces en una cantidad de gel de sílice 50 veces mayor y 100 veces mayor, respectivamente, utilizando como disolvente una mezcla de benceno/etanol (20:1). Ambos diastereómeros de éster etílico de d,l-cis(dicquat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinalanina son oleosos.
- 5.
- 10.
- c) 2,0 g de uno de los diastereómeros de éster etílico de d,l-cis(dicquat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinalanina se disuelven en 20 cc de metilamina etanólica (como en el ejemplo 1, c) y la solución límpida se deja reposar durante 2 días en un matraz cerrado, a la temperatura ambiente. A continuación se concentra la solución en vacío y a 50^o, hasta sequedad, y la amida que queda se purifica por cromatografía en una cantidad 35 veces mayor de gel de sílice, utilizando una mezcla de benceno/etanol (9:1). Después de recristalización en cloruro de metileno/éter, uno de los diastereómeros, d,l-cis(dicquat.)-N-metil-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinalanina, funde a 123-124^o (véase el ejemplo 6).
- 15.
- 20.



= 28 =

338059

EJEMPLO 6.

- Una solución (0,65 g) de d,l-cis(diequat.)-
-N-metil-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinoalanin-amida de punto de fusión 118-123° en 40 cc de etanol
5. (al 96%) se sacudo, a la temperatura ambiente y bajo hidrógeno, con 1,0 g de carbón paladiado al 10% y 2,0 cc de solución etanólica de cloruro de hidrógeno (como en el ejemplo 3). Al cabo de unas 27 horas la absorción de hidrógeno cesa. Se elabora entonces la mezcla reaccional como
10. en el ejemplo 1 y, después de recristalización en una mezcla de metanol y etanol, el segundo diastereómero, clorhidrato de hidrato de d,l-cis(diequat.)-N-metil-6-(3,4-dihidroxifenil)-2-morfolinoalanin-amida, funde a 194-200°, con descomposición (véase el ejemplo 5).
15. La materia de partida de este ejemplo se prepara así:
- a) Se disuelven en 15 cc de etanol (al 96%) 1,44 g del segundo diastereómero, de éster etílico de d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinoalanina (separado en el ejemplo 5, b), se trata
20. la solución con 35 cc de metilamina etanólica (como en el ejemplo 1, e) y se deja reposar la solución límpida durante 2 días, en un recipiente cerrado y a la temperatura ambiente. Luego se elabora la mezcla reaccional como en el ejem-



338059

- ...:
- plo 5, c) y se purifica la amida por cromatografía en una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice, empleando como disolvente una mezcla de benceno/etanol (9:1). Después de recristalización en cloruro de metileno/éter, la segunda
5. d,l-cis(diequat.)-N-metil-4-bencil-6-(3,4-dibenciloxifenil)-2-morfolinoalanin-amida diastereómera funde a 118-123° (véase el ejemplo 5, c).

EJEMPLO 7.

10.

Una solución (0,680 g) de d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-metilendioxiifenil)-2-morfolinolactamida de punto de fusión 198-200° en 40 cc de etanol (al 96%) se sacudo, a la temperatura ambiente y bajo hidrógeno, con 0,350 g de carbón paladiado al 10% y 1,0 cc de solución etanólica de cloruro de hidrógeno (como en el ejemplo 3).

15.

Después de la absorción del 35% aproximadamente de la cantidad teórica de hidrógeno, se añaden a la mezcla reaccional otros 0,350 g de carbón paladiado al 10%. La absorción de hidrógeno cesa al cabo de unas 5 horas, y entonces se

20.

elabora la mezcla reaccional como en el ejemplo 1. Después de recristalización en metanol/éter, uno de los clorhidratos diastereómeros de d,l-cis(diequat.)-6-(3,4-metilendioxi-fenil)-2-morfolinolactamida funde a 251-253°, con descomposición (véase el ejemplo 8).



= 30 =

338059

La materia de partida de este ejemplo se prepara de la manera siguiente:

5. a) Una solución de 168,0 g de alcohol alfa-aminoctil-3,4-metilendioxi-bencílico en 1400 cc de benceno se trata con 110 cc de benzaldehído recién destilado y se hierve en reflujo en el separador de agua. Al cabo de unas 5 horas se ha separado la cantidad teórica de agua. Entonces se concentra la solución hasta 500 cc aproximadamente y se la enfría, con lo que se precipita el producto cristalino.
10. Después de recristalización en benceno caliente, el alcohol 3,4-metilendioxi-alfa-(bencilidenaminometil)-bencílico funde a 121-123°.
15. b) Se deslíen en 500 cc de isopropanol 65,0 g de alcohol 3,4-metilendioxi-alfa-(bencilidenaminometil)-bencílico, se instila, agitando, a la temperatura ambiente y en un período de 20 minutos, una solución de 55,0 g de hidruro bórico de sodio en 450 cc de metanol enfriado con hielo y a continuación se hierve en reflujo la mezcla reaccional durante 5 horas. Luego se elabora como en el ejemplo 1, b), la solución límpida.
20. Después de recristalización en benceno caliente, el alcohol 3,4-metilendioxi-alfa-(bencilaminometil)-bencílico funde a 126-128°.



338059

5. c) 40,0 g del alcohol 3,4-metilendioxi-alfa-(benzilaminometil)-bencílico y 32,0 g de 1,1-dietoxi-3,4-epóxi-butano se hierven en reflujo durante 18 horas en 200 cc de etanol absoluto, bajo nitrógeno. Después de evaporar el etanol en vacío, a 60°, queda el acetal dietílico, oleoso, de 4-[N-bencil-N-(3,4-metilendioxi-beta-hidroxi-fenil)-amino]-3-hidroxi-butiraldehído.
10. d) Se disuelve el acetal anterior (70,0 g) en 100 cc de etanol absoluto, se trata la solución con una solución de 35,0 g de hidrato de ácido para-toluensulfónico en 150 cc de etanol absoluto y se la hierve en reflujo bajo nitrógeno, durante 24 horas. A continuación se elabora la mezcla reaccional como en el ejemplo 1, d). Después de destilar el disolvente, se separa el aceite que queda (50,0 g)
15. por cromatografía en una cantidad 20 veces mayor de gel de sílice, con una mezcla de benceno/cloroformo/acetato de etilo (6:6:2,5). El acetal dietílico de d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-metilendioxi-fenil)-2-morfolinoacetaldehído hierve a 225-235° (temperatura del baño)/0,01 Torr, con
20. descomposición.
- e) Se disuelven en 150 cc de n-butanol 23,0 g del acetal dietílico de d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-metilendioxi-fenil)-2-morfolinoacetaldehído. Luego, con agitación intensa y refrigerando por medio de un baño de
25. hielo, se instila en un período de 15 minutos una solución



= 32 =

338059

- de 8,0 cc de ácido sulfúrico concentrado en 150 cc de agua, lo que hace que se originen dos fases. Se hierve entonces la mezcla reaccional en reflujo y bajo nitrógeno durante 5 minutos y a continuación se la elabora como en el ejemplo 2, c). Después de evaporar el disolvente, se separa la mezcla que queda (21,0 g) por cromatografía en una cantidad 30 veces mayor de gel de sílice, empleando como disolvente una mezcla de benceno/cloroformo/acetato de etilo (6:6:2,5). El d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-metilendioxfenil)-2-morfolinoacetaldehído es oleoso.
- 10.
- f) 12,0 g del d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-metilendioxfenil)-2-morfolinoacetaldehído se disuelven en una mezcla de 100 cc de ácido acético glacial, 50 cc de etanol y 50 cc de agua, se trata la solución, en un matraz cerrado, con agitación y refrigerando por medio de un baño de hielo, con 13,0 g de cianuro potásico, en porciones y en un período de 15 minutos, y a continuación se hierve la solución en reflujo durante una hora. Luego se elabora la mezcla reaccional como en el ejemplo 2, d). Después de evaporar el disolvente en vacío, a 40-45°, queda la mezcla oleosa de las dos cianhidrinas diastereómeras de d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-metilendioxfenil)-2-morfolinoacetaldehído.
- 15.
- 20.



338059

- g) Se disuelve en 65 cc de cloroformo la mezcla anterior de cianhidrina (11,0 g), se trata la solución con 14,5 cc de una solución de cloruro de hidrógeno en cloroformo/etanol (como en el ejemplo 2, c) y se la deja reposar durante 3 días a 0°, en un matraz cerrado y bajo nitrógeno. Luego se elabora la mezcla reaccional como en el ejemplo 2, c). Después de evaporar el disolvente, se separa el aceite que queda (4,80 g) mediante dos cromatografías en una cantidad 50 veces mayor y una cantidad 90 veces mayor, respectivamente, de gel de sílice, empleando como disolvente una mezcla de éter/benceno (3:1). Ambos ésteres estéricos diastereómeros de ácido d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-metilendioxfenil)-2-morfolinoláctico son oleosos.
- 5.
- 10.
- h) Se disuelven en 20 cc de etanol (al 96%) 2,70 g de uno de los ésteres estéricos diastereómeros de ácido d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-metilendioxfenil)-2-morfolinoláctico, se añaden a la solución 50 cc de amoníaco etanólico (15% de amoníaco en etanol) y 50 cc de solución acuosa concentrada de hidróxido amónico y se la deja reposar, ya límpida, en un matraz cerrado, a la temperatura ambiente. Al cabo de 48 horas se trata la mezcla reaccional con 10 cc más de solución acuosa concentrada de hidróxido amónico. Después de un total de 4 a 5 días de reposo, se concentra la solución en vacío y a 50°, hasta sequedad, y se purifica la amida que queda, por cromatografía en una cantidad 20 veces mayor de gel de sílice, empleando como disolvente una mezcla de benceno/metanol (4:1). Después de recristalización
- 15.
- 20.
- 25.



= 34 =

338059

en una mezcla de benceno/éter/éter de petróleo, una de las lactamidas diastereómeras de d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-metilendioxifenil)-2-morfolina funde a 198-200°, con descomposición (véase el ejemplo 8, a).

5. EJEMPLO 8.

Una solución (0,30 g) de hidrato de d,l-cis-(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-metilendioxifenil)-2-morfolinolactamida de punto de fusión 85-89° en 40 cc de etanol (al 96%) se sacude, a la temperatura ambiente y bajo hidrógeno, con 0,250 g de carbón paladiado al 10% y 0,60 cc de solución etanólica de cloruro de hidrógeno (como en el ejemplo 3). Al cabo de unas 5 horas, la absorción de hidrógeno cesa, y entonces se elabora la mezcla reaccional como en el ejemplo 1. Después de recristalización en una mezcla de etanol/éter, el segundo clorhidrato diastereómero de d,l-cis(diequat.)-6-(3,4-metilendioxifenil)-2-morfolinolactamida funde a 228-232°, con descomposición (véase el ejemplo 7).

20. La materia de partida de este ejemplo se prepara así:

a) Se disuelven en 7 cc de etanol (al 96%) 0,850 g del segundo éster etílico diastereómero de ácido d,l-cis-diequat.)-4-bencil-6-(3,4-metilendioxifenil)-2-morfolino-



338059

- láctico (separado en el ejemplo 7, g), se añaden 25 cc de amoníaco etanólico (15% de amoníaco en etanol) y 25 cc de solución acuosa concentrada de hidróxido amónico y se deja reposar la solución límpida en un matraz cerrado, a la temperatura ambiente. Al cabo de 24 horas se trata la mezcla reaccional con 10 cc más de solución acuosa concentrada de hidróxido amónico. Después de un total de 6 días de reposo, se concentra la solución en vacío y a 50°, hasta sequedad, y se purifica la amida que queda, por cromatografía en una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice, empleando como disolvente una mezcla de benceno/etanol (9:1). Después de recristalización en una mezcla de etanol/éter/éter de petróleo, el segundo hidrato diastereómero de d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-metilendioxfenil)-2-morfolinolactamida funde a 85-89° (véase el ejemplo 7, h).
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 9.

- Una solución de 0,40g g de d,l-cis(diequat.)-
-alfa-acetoxi-4-bencil-6-(3,4-metilendioxfenil)-2-morfo-
linpropionamida en 40 cc de etanol (al 96%) se sacude con
0,80 g de carbón paladiado al 10% y 0,27 cc de solución
etanólica de cloruro de hidrógeno (como en el ejemplo 3),
a la temperatura ambiente y bajo hidrógeno. Después de una
hora aproximadamente, la absorción de hidrógeno cesa, y en-
tonces se elabora la mezcla reaccional como en el ejemplo
- 20.



338059

1. Después de la evaporación del disolvente, se separa la mezcla queda, por cromatografía en una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice y empleando etanol (al 96%) como disolvente.

5. Después de recristalización en una mezcla de etanol/éter (1:1), el clorhidrato de d,l-cis(diequat.)-alfa-acetoxi-6-(3,4-metilendioxfenil)-2-morfolinopropionamida funde a 194-200°, con descomposición.

10. La materia de partida de este ejemplo se prepara de la manera siguiente:

So disuelven en 15 cc de piridina 0,70 g de d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(3,4-metilendioxfenil)-2-morfolinolactamida, de punto de fusión 198-200° (preparada como en el ejemplo 7, h), se trata la solución con 10 cc de anhídrido acético y a continuación se la deja reposar a la temperatura ambiente en un matraz cerrado, durante 18 horas. Luego se concentra la mezcla reaccional en vacío y a 70°, hasta sequedad, y se separa el aceite que queda, por cromatografía en una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice y empleando como disolvente una mezcla de benceno/etanol (9:1). Después de recristalización en una mezcla de isopropanol/n-hexano (1:1), la d,l-cis(diequat.)-alfa-acetoxi-4-bencil-6-(3,4-metilendioxfenil)-2-morfolinopropionamida funde a 90-93°.



338059

EJEMPLO 10.

- Una solución (1,43 g) de d,1-cis(diequat.)-4-bencil-6-(2,3-dibenciloxifenil)-2-morfolinolactamida espumosa en 40 cc de etanol (al 96%) se sacude con 1,50 g de carbón paladiado al 10% y 2,50 cc de solución etanólica de cloruro de hidrógeno (como en el ejemplo 3), a la temperatura ambiente y bajo hidrógeno. La absorción de hidrógeno cesa al cabo de unas 11 horas, y a continuación se elabora la mezcla reaccional de manera análoga a la del ejemplo 2.
5. Después de recristalización en una mezcla de metanol/etanol/isopropanol/éter, uno de los clorhidratos diastereómeros de d,1-cis(diequat.)-6-(2,3-dihidroxifenil)-2-morfolinolactamida funde a 216-220°, con descomposición.
- 10.

15. La materia de partida de este ejemplo se prepara de la manera siguiente:

- a) Una solución de 64,0 g de nitrilo de ácido 2,3-dibenciloxi-mandélico (preparado por ebullición de 2,3-dibenciloxi-benzaldehído con cianuro potásico en una mezcla de ácido acético glacial, etanol y agua) en 400 cc de éter absoluto se instila, con agitación y refrigerando por medio de un baño de hielo, en una suspensión de 35,0 g de hidruro de litio-aluminio en 1500 cc de éter absoluto, midiendo la rapidez de instilación de tal modo que la temperatura no sobrepase los 5°. A continuación se agita la mezcla reaccional 14 horas a la temperatura ambiente. Luego
- 20.
- 25.



= 38 =

338059

- so enfría la suspensión por medio de un baño de hielo, se le instilan, en el período de una hora y mientras se agita intensamente, 35 cc de agua, 35 cc de solución 2-n de hidróxido sódico y 100 cc de agua y se la agita durante una
5. hora a la temperatura ambiente. A continuación se filtra por succión la mezcla reaccional, se hierve el residuo del filtro dos veces con 500 cc de benceno cada vez y se vuelve a filtrar por succión. Las fases orgánicas, combinadas, se secan sobre sulfato sódico y luego se evapora el disolvente, en vacío y a 50°. Después de recrystalizar el producto en benceno/éter, el alcohol alfa-aminometil-2,3-dibenciloxi-bencílico funde a 102-104°.
- 10.
- b) Una solución de 230,0 g del alcohol alfa-aminometil-2,3-dibenciloxi-bencílico en 1000 cc de benceno
15. se trata con 125 cc de benzaldehído recién destilado y se hierve en reflujo en el separador de agua. Al cabo de unas 2 horas se ha separado la cantidad teórica de agua. Entonces se concentra la solución en vacío, a 50°, y se mezcla bien el aceite resultante con unos 200 cc de éter de petróleo.
20. A continuación se separa el éter de petróleo por decantación y se recrystaliza en benceno/n-hexano el producto restante. El alcohol 2,3-dibenciloxi-alfa-(bencilidenamino-metil)-bencílico funde a 103-105°.



338059

- c) 42,0 g del alcohol 2,3-dibenciloxi-alfa-(bencilidenaminometil)-bencílico se deslían en 350 cc de isopropanol y, agitando y a la temperatura ambiente, se instala en un período de 30 minutos una solución de 38,0 g de hidruro bórico de sodio en 350 cc de metanol enfriado con hielo. A continuación se hierve la mezcla reaccional en reflujo durante 3 horas, lo que hace que la substancia se disuelva, y luego se elabora como en el ejemplo 1, b). Después de recristalización en benceno/n-hexano, el alcohol 2,3-dibenciloxi-alfa-(bencilaminometil)-bencílico funde a 106-108°.
- 5.
- 10.
- d) 25,0 g del alcohol 2,3-dibenciloxi-alfa-(bencilaminometil)-bencílico y 12,0 g de 1,1-dietoxi-3,4-epoxibutano se hierve en reflujo en 250 cc de etanol absoluto, bajo nitrógeno, durante 14 horas. Después de evaporar el etanol en vacío, a 50°, queda el acetal dietílico, oleoso, de 4-[N-bencil-N-(2,3-dibenciloxi-beta-hidroxi-fenil)-amino]-3-hidroxi-butiraldehído.
- 15.
- dd) Se disuelve en 200 cc de etanol absoluto el acetal anterior (35,0 g), se trata la solución con una solución de 23,0 g de hidrato de ácido para-toluensulfónico en 120 cc de etanol absoluto y se la hierve en reflujo durante 14 horas, bajo nitrógeno. Luego se elabora la mezcla reaccional como en el ejemplo 1, d). Después de la evapo-
- 20.

338059



- ración del disolvente, el aceite que queda se separa por medio de dos cromatografías en una cantidad 25 veces mayor, cada vez, de gel de sílice, empleando como disolvente una mezcla de benceno/cloroformo/acetato de etilo (6:6:2,5).
5. El acetal dietílico de d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(2,3-dibenciloxifenil)-2-morfolinoacetaldehído es oleoso.
- e) Se disuelven en 150 cc de n-butanol 20,0 g del acetal dietílico de d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(2,3-dibenciloxifenil)-2-morfolinoacetaldehído, se trata la solución con una solución de 7,50 cc de ácido sulfúrico concentrado en 150 cc de agua, como en el ejemplo 2, c), y se hierve en reflujo y bajo nitrógeno la mezcla reaccional, durante 10 minutos. Luego se elabora la solución de manera análoga a la del ejemplo 2, c). Después de la evaporación del disolvente, se separa el aceite resultante por cromatografía en una cantidad 35 veces mayor de gel de sílice, empleando como disolvente una mezcla de benceno/cloroformo/acetato de etilo (6:6:2,5). El d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(2,3-dibenciloxifenil)-2-morfolinoacetaldehído es oleoso.
- 10.
- 15.
20. f) La mezcla oleosa de las dos cianhidrinas diastereómeras de d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(2,3-dibenciloxifenil)-2-morfolinoacetaldehído se obtiene a partir del d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(2,3-dibenciloxifenil)-2-morfolinoacetaldehído de manera análoga a la del ejemplo
25. 2, d).



338059

- g) Se disuelve en 250 cc de cloroformo una mezcla de las dos cianhidrinas diastereómeras de d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(2,3-dibenciloxifenil)-2-morfolinoacetaldehído (50,0 g), se trata esta solución con 55,0 cc de una solución de cloruro de hidrógeno en cloroformo/etanol (como en el ejemplo 2, e) y se deja reposar a 0° la solución límpida, en un matraz cerrado, bajo nitrógeno y durante 3 días. Luego se evapora el disolvente en vacío, a 40-50°, se recoge el aceite que queda, en una mezcla de 150 cc de etanol y 75 cc de agua, se mantiene la solución límpida a 50°, en un baño de María, durante 20 minutos y a continuación se la elabora de manera análoga a la del ejemplo 2, e). Después de evaporar el disolvente, el aceite que queda se separa por medio de dos cromatografías en una cantidad 30 veces mayor, cada vez, de gel de sílice, empleando como disolvente una mezcla de benceno/éter (3:1). Uno de los ésteres etílicos diastereómeros de ácido d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(2,3-dibenciloxifenil)-2-morfolinoláctico es oleoso. El segundo éster etílico diastereómero de ácido d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(2,3-dibenciloxifenil)-2-morfolinoláctico funde a 120-122° después de recristalización en cloruro de metileno/éter.
- h) Se disuelven en 10 cc de benceno 2,8 g del éster etílico de ácido d,l-cis(diequat.)-4-bencil-6-(2,3-dibenciloxifenil)-2-morfolinoláctico de punto de fusión 120-122°, se trata esta solución con 40 cc de amoníaco



338059

- etanólico (15% de amoníaco en etanol) y 20 cc de solución acuosa concentrada de hidróxido amónico y se deja reposar la solución límpida en un matraz cerrado, a la temperatura ambiente. Al cabo de 24 horas se trata la mezcla reaccional
5. con otros 12 cc de solución acuosa concentrada de hidróxido amónico. Después de un total de 3 días de reposo, se concentra la solución en vacío y a 50°, hasta sequedad, y se purifica el producto por cromatografía en una cantidad 20 veces mayor de gel de sílice, empleando como disolvente una
10. mezcla de benceno/cloroformo/etanol (5:5:0,3). Una de las lactamidas diastereómeras de $\alpha,1$ -cis(diequat.)-4-bencil-6-(2,3-dibenciloxifenil)-2-morfolina es espumosa.
-

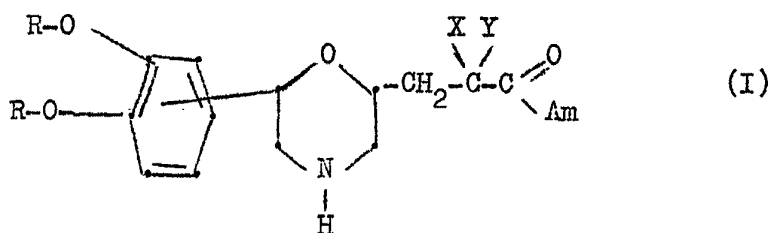


338059

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza núm. 3816/66 del 16 de Marzo de 1966:

1. Procedimiento para la preparación de nuevos
5. derivados de morfolina, de la fórmula general I



en la que

- 15.
- R significa en cada caso un átomo de hidrógeno o, juntas ambas R, el grupo metilénico,
- X significa hidrógeno, el grupo hidroxílico, el grupo amínico o un grupo inferior alcanciloxílico o alcancilamínico y al mismo tiempo
- Y significa hidrógeno; o bien

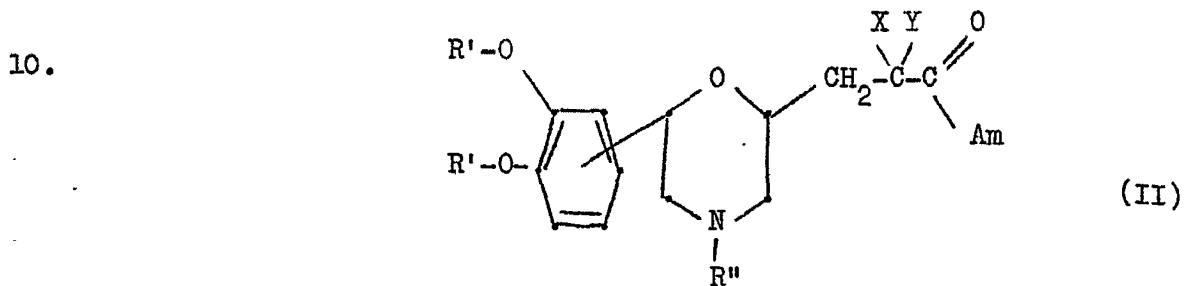
338059



X e Y, juntas, significan el radical oxo y

5. Am significa el grupo amínico o un grupo inferior alquilamínico o dialkilamínico, un grupo polimetilenimínico con 5 a 8 miembros cíclicos o el grupo morfolínico,

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado por hacerse actuar sobre un compuesto de la fórmula general II



15. en la que

R' significa en cada caso un grupo arilmetílico o diarilmetílico o, juntas ambas R', el grupo metilénico,

20. R'' significa un grupo arilmetílico o diarilmetílico y

338059



X, Y y Am tienen el significado que se ha expuesto en la fórmula I,

- o sobre una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula general II, hidrógeno activado catalíticamente,
5. hasta que se haya absorbido la cantidad suficiente para la disociación de los radicales arilmetílicos o diarilmetílicos que se hallen presentes en calidad de R'', y eventualmente de R', y, si se quiere, transformarse el derivado morfolínico de la fórmula general I, así obtenido, en una
10. sal de adición con un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de morfina.

- Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 45 hojas, foliadas y escritas a máquina, una sola de sus caras.
- 15.

Madrid, a 15 de Marzo de 1967

p.a.

JAIMÉ ISERN

Atestado por JOSÉ RODRIGUEZ