

PATENTE DE INVENCION

I.C.I. Case No. PH.19864.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de derivados de morfolina".

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa, residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres, S.W.1., Inglaterra.

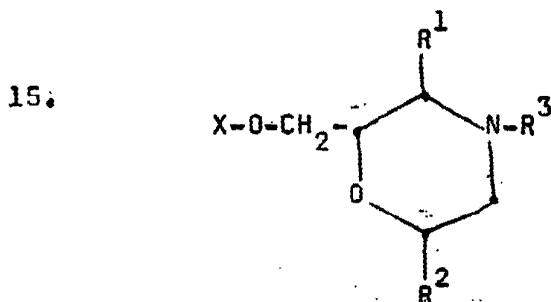
Este invento se refiere a nuevos derivados de la morfolina que poseen propiedades terapéuticas valiosas: por ejemplo ejercen una acción deprimente en el sistema nervioso de los animales de sangre caliente como demuestra la reducción de motilidad espontánea de

5.



los ratones y la prevención de convulsiones inducidas por electrochoques en los ratones, por lo que resultan útiles en el tratamiento de la ansiedad, estados neuróticos y epilepsia en el hombre. Además, algunos de los compuestos poseen también una actividad timoléptica (antideprimente) en los animales de sangre caliente según demuestra la inversión de hipotermia inducida por reserpina en los ratones, por lo que estos compuestos resultan útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades depresivas en el hombre.

Según el invento, proporcionamos nuevos derivados de morfolina de la fórmula:



20. en la que R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno o radicales alquilo, R³ representa hidrógeno o un radical alquilo, alqueno u cicloalquilo y X representa un radical arilo que puede ser sustituido si así se desea, y las sales de adición de ácido de los mismos.

25. Ha de entenderse que la definición anterior de los derivados de morfolina comprende todos los estereoisómeros posibles de los mismos y sus mezclas.

30. Como valor apropiado para R¹ & R², cuando



representa un radical alquilo, se puede mencionar, por ejemplo, un radical alquilo que no tenga más de 3 átomos de carbono como es, por ejemplo, el radical metilo.

5. Como valor apropiado para R^3 , cuando representa un radical alquilo, se puede mencionar, por ejemplo, un radical alquilo que no tenga más de 6 átomos de carbono como es, por ejemplo, el radical metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, s-butilo o t-butilo.
10. Como valor apropiado para R^3 , cuando representa un radical alqueno, se puede mencionar, por ejemplo, un radical alqueno que no tenga más de 6 átomos de carbono como es, por ejemplo, el radical alilo.
15. Como valor apropiado para R^3 , cuando representa un radical cicloalquilo, se puede mencionar, por ejemplo, un radical cicloalquilo que no tenga más de 5 átomos de carbono como es, por ejemplo, el radical ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.
20. Como valor apropiado para X se puede mencionar, por ejemplo, un radical fenilo o naftilo que puede sustituirse, a voluntad, por uno o más sustituyentes, en particular uno o dos sustituyentes, elegidos entre átomos de halógeno como son, por ejemplo, átomos de flúor, cloro o bromo; radicales alquilo, alcoxi, alquiltio como, por ejemplo, radicales alquilo, alcoxi y alquiltio que no tengan más de 10 átomos de carbono como son los radicales metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, t-amilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, n-heptiloxi y metiltio;
- 30.



DICC.

- radicales haloalquilo y haloalcoxi, por ejemplo, radicales haloalquilo y haloalcoxi, cuando tengan más de 5 átomos de carbono como son, por ejemplo, los radicales trifluormetilo y 2,2-dicloro-1,1-difluor-etoxi;
5. radicales alqueno, alquenoilo, alquenoilo y cicloalcoxi, por ejemplo radicales alqueno alquenoilo, alquenoilo y cicloalcoxi que no tengan más de 6 átomos de carbono que son, por ejemplo, los radicales alilo, aliloilo, propargilo y ciclopentilo; radicales arilo, ariloilo, alquilarilo, aralquilo, y aralquiloilo, por ejemplo radicales arilo, ariloilo, alquilarilo, aralquilo y aralcoxi que no tengan cada uno más de 10 átomos de carbono como son, por ejemplo, los radicales fenilo, feniloilo, 4-toliloilo, bencilo y benciloilo; radicales alcoxialquilo, por ejemplo radicales alquilo que no tengan más de 5 átomos de carbono sustituidos por radicales alcoxi que no tengan más de 5 átomos de carbono como son, por ejemplo, los radicales metoximetilo, etoximetilo y n-propoximetilo; y radicales hidroxilo y metilendioxi.
- 10.
- 15.
- 20.

- Alternativamente, el radical arilo X puede ser un radical indanilo o tetrahidronaftilo, por ejemplo el radical 4-indanilo, 5-indanilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo o 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo, cuyos radicales pueden llevar a voluntad uno o más sustituyentes, particularmente uno o dos sustituyentes halógenos, alquilo o alcoxi, por ejemplo átomos de cloro ó bromo o radicales alquilo o alcoxi cada uno de ellos con 3 o menos átomos de carbono como, por ejemplo, radicales metilo, etilo, metoxi o etoxi.
- 25.
- 30.



- folina; 4-metil-2-(naft-1-iloximetil)morfolina; 2-(o-etoxifenoximetil)morfolina; 2-(o-metoxifenoximetil)-morfolina; 2-(o-fenixifenoximetil)morfolina; 2-(o-toliloximetil)morfolina; 2-(o-n-propoxifenoximetil)morfolina;
5. 2-fenoximetilmorfolina; 2-(p-metoxifenoximetil)morfolina; 2-(m-metoxifenoximetil)morfolina; 2-(2,6-dimetoxifenoximetil)morfolina; 2-(o-n-heptiloxifenoximetil)morfolina; 2-(o-isopropoxifenoximetil)morfolina; 2-(o-aliloxifenoximetil)-4-isopropilmorfolina; 2-(o-aliloxifenoximetil)-morfolina;
10. 4-ciclopentil-2-(naft-1-iloximetil)-morfolina; 4-isopropil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-iloximetil)morfolina; 4-isopropil-2-(3,4-metilenodioxifenoximetil)morfolina; 2-(4-indaniloximetil)-4-isopropilmorfolina; 4-isopropil-2-(m-trifluormetilfenoximetil)-morfolina;
15. 4-alil-2-(o-etoxifenoximetil)morfolina; 2-(4-difenililoximetil)-4-isopropilmorfolina; 2-(o-clorofenoximetil)-4-isopropilmorfolina; 2-(o-etoxifenoximetil)-3-metilmorfolina; 4-isopropil-6-metil-2-(naft-1-iloximetil)morfolina; 2-(o-clorofenoximetil)morfolina;
20. 2-(o-metiltiofenoximetil)morfolina; y 2-(o-alilfenoximetil)morfolina y las sales de adición de ácido de los mismos.

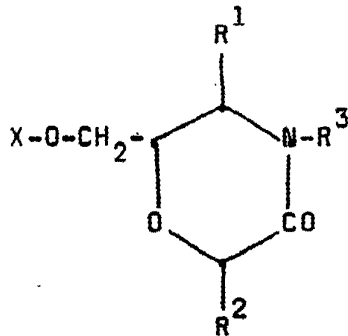
- Como sales apropiadas de adición de ácido de los derivados de morfolina del invento se pueden mencionar, por ejemplo, las sales de adición de ácido de
25. rivadas de un ácido orgánico o inorgánico como, por ejemplo los hidroclo~~r~~uros, hidrobromuros, fosfatos, sulfatos, oxalatos, lactatos, tartratos, acetatos, glucuronatos, salicilatos, citratos, ascorbatos, benzoatos,
30. β -naftoatos, adipatos o 1,1-metileno-di(2-hidroxi-3-



-naftoatos) o las sales de adición de ácido derivadas de resinas sintéticas ácidas, por ejemplos las resinas de poliestireno sulfonado como es la "Zec-Karb" 225 ("Zec-Karb" es una marca registrada).

5. Según otra característica adicional del invento, proporcionamos un procedimiento para la manufactura de los derivados de morfolina del invento y de las sales de adición de ácido de los mismos, que comprende la reducción de un compuesto de la fórmula:

10.



15.

en la que R^1 , R^2 , R^3 y X tienen los significados indicados anteriormente, con un hidruro de metal complejo, después de los cual, si se desea, se hace reaccionar el producto en forma de base libre con un ácido para formar una sal de adición de ácido del mismo.

20.

El hidruro de metal complejo puede ser, por ejemplo, un hidruro de aluminio y metal alcalino como es el hidruro de aluminio y litio. La reducción puede llevarse a cabo en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo éter, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano y puede acelerarse o completarse mediante la aplicación de calor, calentando la mezcla, por ejemplo, hasta el punto de ebullición del diluyente o disol-

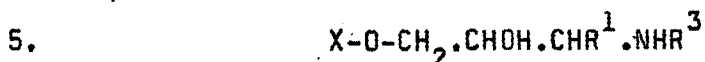
25.

30.



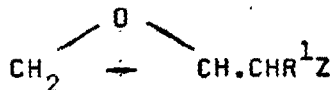
vente.

La materia prima para el procedimiento citado puede obtenerse mediante la interacción de un compuesto de la fórmula:



en la que R^1 , R^3 y X tienen los anteriores significados con un compuesto de la fórmula $ZCHR^2COZ^1$, en la que R^2 tiene el significado ya indicado y en la que Z y Z^1 , que pueden ser iguales o diferentes, representan

10. átomos de halógeno como, por ejemplo, átomos de cloro o bromo, seguido de la ciclación del compuesto de la fórmula $X-O-CH_2.CHOH.CHR^1.NR^3.COCHR^2Z$ así obtenido. El compuesto de la fórmula: $X-O-CH_2.CHOH.CHR^1.NHR^3$ puede en sí obtenerse mediante la interacción de un
15. fenol de la fórmula $X-OH$, en la que X tiene el significado ya indicado anteriormente, con una opihalohidrina de la fórmula:

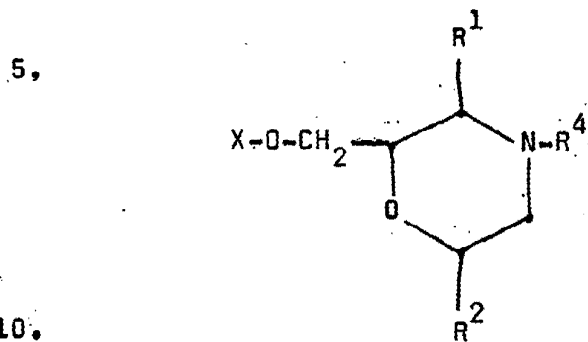


20. en la que R^1 y Z tienen los significados indicados anteriormente, seguido de la interacción del producto así obtenido con una amina de la fórmula R^3NH_2 , en la que R^3 tiene el significado arriba indicado, según se describe de una forma general en las memorias de las
25. patentes británicas Nos. 994.918, 1.023.214 y 1.069.345.

- Según otra característica más del invento proporcionamos un procedimiento para la manufactura de aquellos derivados de morfolina del invento, y las
30. sales de adición de ácido de los mismos, en los que R^3



representa hidrógeno, que comprende la eliminación del radical α -arilalquilo de un derivado α -aril-alquilo de la fórmula:



en la que R^1 , R^2 y X tienen los significados indicados anteriormente y en la que R^4 representa un radical α -aril-alquilo, después de lo cual, si se desea, se hace reaccionar el producto en forma de base libre con un ácido para formar una sal de adición de ácido del mismo.

15.

Como valor apropiado para R^4 se puede mencionar, por ejemplo, el radical bencilo.

20. El radical α -aril-alquilo puede eliminarse por hidrogenólisis catalítica, por ejemplo mediante hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio soportado sobre carbón vegetal, en un diluyente o disolvente. Una forma conveniente de llevar a cabo la hidrogenólisis catalítica es realizarla a temperatura ambiente y presión atmosférica y una forma conveniente de acelerarla es mediante la presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido clorhídrico.

25.

Alternativamente, el radical α -aril-alquilo puede eliminarse mediante la interacción del compuesto

30.



de la fórmula dada anteriormente con un cloroformato de alquilo como, por ejemplo cloroformato de metilo o etilo, durante cuya interacción el radical α -aril-alquilo se reemplaza por un radical alcoxicarbonilo como es, por ejemplo, el radical metoxicarbonilo o etoxicarbonilo. El citado radical alcoxicarbonilo puede eliminarse por hidrólisis del derivado alcoxicarbonilo obtenido como producto intermedio.

5. La interacción del derivado α -aril-alquilo con el cloroformato de alquilo puede llevarse a cabo en un diluyente o disolvente como es el benceno y se puede acelerar o completar mediante la aplicación de calor calentando la mezcla por ejemplo hasta el punto de ebullición del diluyente o disolvente.

10. La hidrólisis del derivado alcoxicarbonilo puede llevarse a cabo mediante un álcali, por ejemplo hidróxido de sodio o potasio, y puede realizarse en un diluyente o disolvente acuoso como por ejemplo, agua, metanol acuoso o etanol acuoso. La hidrólisis se puede acelerar o completar mediante la aplicación de calor, calentando la mezcla, por ejemplo, hasta el punto de ebullición del diluyente o disolvente.

15. Se ha de entender que si el radical arilo X contiene un sustituyente reactivo, por ejemplo un sustituyente insaturado, como puede ser un radical alquenoilo, alquenoiloxi o alquinoiloxi, o un sustituyente hidrogenolizable, por ejemplo el radical benciloxi, o un sustituyente halógeno como es por ejemplo, el átomo de cloro y si se elimina el radical α -aril-alquilo mediante hidrogenólisis catalítica, entonces

20.
25.
30.



- el sustituyente reactivo puede modificarse en sí. De esta manera se puede reducir un radical alqueno a un radical alquilo; un radical alquenilo o alquilo puede reducirse a un radical alcoxi; el radical benciloxi puede hidrogenolizarse al radical hidroxilo, y el átomo de cloro puede reemplazarse por el átomo de hidrógeno. Por consiguiente, si se halla presente un sustituyente reactivo en el radical arilo X según se ha definido anteriormente, o si se hallara presente en el radical arilo X un sustituyente alquilo que pudiera empobrecer un catalizador, es preferible el empleo del procedimiento alternativo empleando un cloroformato de alquilo para la eliminación del radical α -aril-alquilo.
5. El derivado α -aril-alquilo usado como materia prima en el procedimiento anterior puede obtenerse mediante la reducción del derivado correspondiente de morfolin-5-ona con un hidruro de metal complejo, por ejemplo hidruro de aluminio-litio, por un procedimiento similar al descrito anteriormente para la manufactura de los derivados de morfolina del invento.
10. Según otra característica más del invento, proporcionamos composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo al menos uno de los derivados de morfolina del invento o una sal de adición de ácido del mismo, asociados con un diluyente o vehículo de un tipo que puede emplearse en farmacia.
15. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, por ejemplo, en una forma apropiada para administración oral o parenteral, para cuyos fines pueden
- 20.
- 25.
- 30.



5. formularse empleando medios conocidos en la profesión en forma de tabletas, cápsular, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, soluciones o suspensiones oleosas o acuosas inyectables, o polvos dispersables, por ejemplo.

10. Las composiciones farmacéuticas del invento pueden contener también, además del derivado de morfolina o sal del mismo, una o más drogas conocidas elegidas entre agentes neurolépticos, por ejemplo clorpromazina, procloroperazina, trifluorperazina y haloperidol; otras drogas sedantes y tranquilizantes como, por ejemplo, clordiazepóxido, fenobarbitona y amilobarbitona; drogas anticonvulsivas como, por ejemplo, primidona y fenitoina; agentes de bloqueo

15. α -adrenérgicos como, por ejemplo, propranolol; drogas empleadas en el tratamiento de la enfermedad de Parkison como, por ejemplo, benzohecol; y otras drogas antideprimantes como, por ejemplo, imipramina, desipramina, amitriptilina, nortriptilina, drogas del

20. tipo anfetamina e inhibidores monoaminaoxidasa como, por ejemplo, fenelzina y mebanazina.

25. Las composiciones farmacéuticas preferidas del invento son aquellas apropiadas para administración por vía oral en forma de dosificación unitaria como son, por ejemplo, las tabletas y cápsulas, que contienen entre 10 y 100 mg de ingrediente activo.

30. Las composiciones farmacéuticas del invento se administrarán normalmente al hombre, tanto para el tratamiento de estados de ansiedad como para estados neuróticos y para el tratamiento o profilaxis



de enfermedades depresivas, en una dosis tal que el paciente reciba un total de 5 a 400 mgs de ingrediente activo por día y, preferiblemente, si se emplea un compuesto altamente activo, un total comprendido entre 5 y 40 mgs por día, administrándose el compuesto 3 o 4 veces al día.

A continuación se ilustra el invento por medio de los siguientes ejemplos, que en modo alguno limitan su alcance y en los que las partes se dan en peso.

Ejemplo 1

Se calentó a reflujo durante 6 horas una mezcla de 20 partes de 4-isopropil-2-(naft-1-iloximetil)morfolin-5-ona, 5 partes de hidruro de aluminio-litio y 1.000 partes de éter. Se enfrió la mezcla, se añadieron gota a gota 100 partes de acetato etílico y después se calentó la mezcla a reflujo durante 10 minutos. Se añadieron 1.000 partes de agua y se separó la fase orgánica, que se lavó con agua y se secó. Se añadió una solución etérea al 1% de ácido oxálico hasta completarse la precipitación de sólido y se filtró la mezcla. Se cristalizó el residuo sólido en acetato butílico y de esta forma se obtuvo oxalato ácido de 4-isopropil-2-(naft-1-iloximetil)-morfolina, p.f. 143-145°C.

La 4-isopropil-2-(naft-1-iloximetil)morfolin-5-ona empleada como materia prima se obtuvo de la forma siguiente:

Se añadió una solución de 75 partes de 1-isopropilamino-3-(naft-1-iloxi)-2-propanol en 1.500 partes de cloruro etilénico a una solución de 12 partes de hidróxido sódico en 600 partes de agua. Se en-



9 DIC 1951

- frió la mezcla a -5°C y se agitó vigorosamente para asegurar la mezcla total de las dos fases. Se añadieron 25 partes de cloruro de cloroacetilo gota a gota por espacio de 30 minutos a la velocidad necesaria para que la temperatura no se elevara por encima de 0°C y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se separó la fase orgánica, se lavó con ácido clorhídrico acuoso al 10 % y después con agua, y se secó y evaporó hasta sequedad.
- 5.
10. Una solución de 86 partes de la N-(2-hidroxil-3-naft-1'-iloxipropil)-N-isopropilcloroacetamida así obtenida como residuo en 1.000 partes de metanol se añadió a una solución de 6 partes de sodio en 1.000 partes de metanol y se calentó la mezcla a reflujo durante 6 horas. se evaporó la mezcla hasta sequedad y se agitó el residuo con 2.000 partes de éter y 1.000 partes de ácido clorhídrico acuoso al 10 %. Se separó la capa etérea, se secó y evaporó hasta sequedad y se cristalizó el residuo en éter de petróleo (p.e. $80-100^{\circ}\text{C}$). De esta forma se obtuvo 4-isopropil-2-(naft-1-isloximetil)morfolin-5-ona, p.f. $110,5-11,5^{\circ}\text{C}$.
- 15.
- 20.

Ejemplo 2

- Se calentó una mezcla de 40 partes de 2-o-etoxifenoximetil-4-isopropilmorfolin-5-ona, 15 partes de hidruro de aluminio-litio y 2.000 partes de éter a reflujo durante 6 horas. Se enfrió la mezcla, se añadieron gota a gota 100 partes de acetato etílico y después se calentó la mezcla a reflujo durante 10 minutos. Se añadieron 1.000 partes de agua y se separó la fase orgánica, se lavó con agua y se secó. Se añadió una
- 25.
- 30.



solución etérea de ácido clorhídrico hasta completarse la precipitación de sólido y se filtró la mezcla. Se cristalizó el residuo sólido en acetato butílico y de esta forma se obtuvo hidrocioruro de 2-o-etoxifenoximetil-4-isopropilmorfolina, p.f. 158-160°C.

La 2-o-etoxifenosimetil-4-isopropilmorfolina-5-ona-empleada como materia prima se obtuvo de la forma siguiente:

Se añadió de una forma gradual por espacio de 30 minutos una solución de 44 partes de cloruro de cloroacetilo en 500 partes de éter a una solución agitada de 100 partes de 3-o-etoxifenoxi-1-isopropilamino-2-propanol y 44 partes de trietanolamina en 4.000 partes de éter. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas y después se filtró, y se evaporó el filtrado hasta la sequedad.

Una solución de 133 partes de la N-(2-hidroxil-3-o-etoxifenoxipropil)-N-isopropilcloroacetamida en 500 partes de metanol, obtenida de la forma indicada, se añadió gradualmente por espacio de 30 minutos a una solución de 9,3 partes de sodio en 2.000 partes de metanol. Se calentó la mezcla a reflujo durante 6 horas y después se evaporó hasta sequedad. Se aplicó el residuo con 1.000 partes de éter y 500 partes de ácido clorhídrico acuoso al 10% y se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó y se evaporó hasta sequedad. De esta manera se obtuvo 2-o-etoxifenoximetil-4-isopropilmorfolin-5-ona en forma de aceite.

Ejemplo 3

Se repitió el procedimiento descrito en el



ejemplo 2 a excepción de que se empleó como materia prima 2-(naft-1-iloximetil)-4-t-butilmorfolin-5-ona en lugar de 2-o-etoxifenoximetil-4-isopropilmorfolin-5-ona. Se cristalizó el producto sólido en etanol y de esa forma se obtuvo hidrocloreto de 2-(naft-1-ilo-

5. ximetil)-4-t-butilmorfolina, p.f. 118-121°C.

La 2-(naft-1-iloximetil)-4-t-butilmorfolin-5-ona empleada como materia prima se puede obtener de la forma siguiente:

10. Se añaden 40 partes de trietilamina a una solución agitada de 100 partes de 3-(naft-1-iloxi)-1-t-butilamino-2-propanol en 4000 partes de éter después se añade gradualmente a la mezcla agitada por espacio de 30 minutos una solución de 41 partes de cloruro de

15. cloroacetilo con 500 partes de éter y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas y después se filtra. Se lava el filtrado con ácido clorhídrico acuoso al 5 %, después con agua y se seca y evapora hasta sequedad.

20. Una solución de 122 partes de la N-(2-hidroxil-3-naft-1'-iloximetil)-N-t-butilcloroacetamina así obtenida, en 500 partes de metanol, se añade a una solución de 8 partes de sodio en 2.000 partes de metanol. Se calienta la mezcla a reflujo durante 6 horas y después se evapora hasta sequedad. Se agita el resi-

25. duído con 500 partes de ácido clorhídrico acuoso al 10% y 2.000 partes de éter y se separa la solución etérea, se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. De esta forma se obtiene 2-(naft-1-iloximetil)-4-t-

30. butilmorfolin-5-ona en forma de aceite.



Ejemplo 4

Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 2 a excepción de que se empleó 4-isopropil-2-m-toliloximetilmorfolin-5-ona como materia prima en lugar de 2-o-etoxifenoximetil-4-isopropilmorfolin-5-ona. Se cristalizó el producto sólido en acetato etílico y de esta forma se obtuvo hidrocioruro de 4-isopropil-2-m-toliloximetilmorfolina, p.f. 174-175°C.

La 4-isopropil-2-m-toliloximetilmorfolin-5-ona empleada como materia prima se puede obtener en forma de aceite por el procedimiento descrito en la segunda parte del Ejemplo 3, a excepción de que se emplea como materia prima 1-isopropilamino-3-m-toliloxi-2-propanol en lugar de 3-(naft-1-iloxi)-1-t-butilamino-2-propanol.

Ejemplo 5

Se agitó una solución de 17,5 partes de 4-bencil-2-(naft-1-iloximetil)morfolina y 0,5 partes de ácido clorhídrico acuoso concentrado en 400 partes de etanol, con 7,5 partes de un catalizador de paladio soportado sobre carbón vegetal al 5% en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado hasta sequedad, se disolvió el residuo en 100 partes de acetato etílico y se añadió una solución de 4 partes de dihidrato de ácido oxálico en 100 partes de acetato etílico. Se filtró la mezcla y se cristalizó el residuo sólido en una mezcla de metanol y acetato etílico. De esta forma se obtuvo oxalato ácido de 2-(naft-1-iloximetil)



morfolina, p.f. 160-162°C.

La 4-bencil-2-(naft-1-ilo~~xim~~etil)morfolina empleada como materia prima puede obtenerse de la forma siguiente:

5. Se añaden por separado y simultáneamente una solución de 37 partes de cloruro de cloroacetilo en 330 partes de cloruro metilénico y una solución de 33 partes de trietilamina en 330 partes de cloruro metilénico por espacio de 30 minutos a una solución de 10. 100 partes de N-bencilamino-3-(naft-1-ilo~~x~~i)-2-propa~~n~~ol en 2.000 partes de cloruro metilénico, que se agita a una temperatura de 0°C. Se agita la mezcla a temperatura ambiente por espacio de 17 horas y después se lava sucesivamente con 2.500 partes de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y 2.500 partes de agua, se seca 15. y se evapora hasta sequedad.

- Una solución de 121 partes de la N-bencil-N-(2-hidroxi-3-naft-1'-ilo~~x~~ipropil)cloroacetamida, así obtenida como residuo, en 600 partes de metanol se 20. añade a una solución agitada de 7,5 partes de sodio en 600 partes de metanol y se agita la mezcla y calienta a reflujo durante 6 horas. Después se agita la mezcla a temperatura ambiente por espacio de 16 horas y se evapora hasta sequedad y se agita el residuo con 25. 2.500 partes de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y 2.000 partes de éter. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca y evapora hasta sequedad. Se cristaliza el residuo en éter de petróleo (p.e. 100-120°C) y de esta forma se obtiene 4-bencil-2-(naft-1-30. -ilo~~xim~~etil)morfolin-5-ona, p.f. 89,5-91°C.



Se añadió gradualmente una suspensión de 18 partes de hidruro de aluminio-litio en 700 partes de éter a una suspensión agitada de 54 partes de 4-bencil-2-(naft-1-iloximetil)morfolin-5-ona en 1.070 partes de éter y después se agitó la mezcla y se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadieron 2.000 partes de agua de una forma gradual, se separó la fase orgánica y se extrajo con 2.000 partes de ácido clorhídrico acuoso al 10%. el extracto se alcalinizó con una solución de hidróxido sódico acuoso al 20% y se extrajo la mezcla con acetato etílico. Se lavó el extracto con agua, se secó y se añadió solución etérea de ácido clorhídrico hasta que fué completa la precipitación de sólido. Se filtró la mezcla y se cristalizó el residuo sólido en metanol. De esta forma se obtuvo hidrocloreuro de 4-bencil-2-(naft-1-iloximetil)morfolina, que fundía entre 170 y 230°C.

Ejemplo 6

Se repitió el procedimiento descrito en la última parte del ejemplo 5, a excepción de que se empleó como materia prima 4-alil-2-(naft-1-iloximetil)morfolin-5-ona en lugar de 4-bencil-2-(naft-1-iloximetil)morfolin-5-ona, y de que se empleó solución etérea de ácido oxálico en lugar de solución etérea de ácido clorhídrico durante el procedimiento de aislamiento. Se cristalizó el producto sólido en metanol y de esa forma se obtuvo oxalato ácido de 4-alil-2-(naft-1-iloximetil)morfolina, p.f. 210-212°C:

La 4-alil-2-(naft-1-iloximetil)morfolin-5-ona empleada como materia prima puede obtenerse en



forma de sólido, p.f. 112,5-114°C, después de su cristalización en éter de petróleo (p.e. 100-120°C), por el procedimiento descrito en la segunda y tercera partes del ejemplo 5 a excepción de que se emplea como materia prima 1-alilamino-3-(naft-1-iloxi)-2-propanol en lugar de 1-bencilamino-3-(naft-1-iloxi)-2-propanol.

Ejemplo 7

Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 6 a excepción de que se empleó 4-metil-2-(naft-1-iloximetil)morfolin-5-ona como materia prima en lugar de 4-alil-2-(naft-1-iloximetil)morfolin-5-ona. el producto sólido se cristalizó en una mezcla de metanol y acetato etílico y de esta forma se obtuvo oxalato ácido de 4-metil-2-(naft-1-iloximetil)morfolina, p.f. 180-182°C.

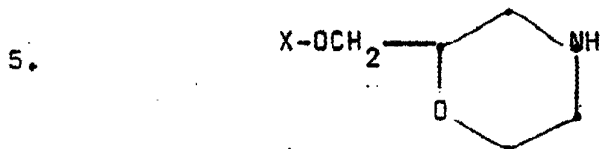
La 4-metil-2-(naft-1-iloximetil)morfolin-5-ona empleada como materia prima se puede obtener en forma de sólido, p.f. 105-107°C después de la cristalización en éter de petróleo (p.e. 100-120°C), por el procedimiento descrito en la segunda y tercera partes del ejemplo 5 a excepción de que se usa 1-metilamino-3-(naft-1-iloxi)-2-propanol (p.f. 94-96°C), preparado a partir de 1,2-epoxi-3-(naft-1-iloxi)propano y metilamina, como materia prima en lugar de 1-bencilamina-3-(naft-1-iloxi)-2-propanol.

Ejemplo 8

Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 5 a excepción de que se empleó como materia prima la 4-bencil-2-ariloximetilmorfolina apropiada en lugar de 4-bencil-2-(naft-1-iloximetil)morfolina.



De esta forma se obtuvieron los compuestos descritos en la tabla siguiente:



10.

<u>X</u>	<u>Sal</u>	<u>p.f. (°C)</u>
2-etixofenilo	oxalato ácido	106-108
2-metoxifenilo	oxalato	192-194
2-fenoxifenilo	oxalato ácido	158-160
2-tolilo	oxalato ácido	117-120
2-n-propoxifenilo	oxalato ácido	133-135 †
15. fenilo	oxalato ácido	132-134 ††

20.

<u>X</u>	<u>Sal</u>	<u>p.f. (°C)</u>
4-metoxifenilo	oxalato ácido	146-149,5
3-metoxifenilo	oxalato ácido	159-161
2,6-dimetoxifenilo	oxalato ácido	153-156
2-hidroxifenilo	base libre	157-158 †††
25. 2-n-heptiloxifenilo	oxalato ácido	97-99

† 2-(p-aliloxifenoximetil)-4-bencilmorfolina empleada como materia prima, reduciéndose el radical alilo al radical n-propilo durante la hidrogenólisis.

30.

99 DIC 1957

++ 4-bencil-2-(p-clorofenoximetil)morfolina empleada como materia prima, reemplazándose el átomo de cloro por hidrógeno durante la hidrogenólisis.

5. +++ 4-bencil-2-(p-benciloxifenoximetil)morfolina empleada como materia prima, reduciéndose el radical hidroxil durante la hidrogenólisis.

10. Los derivados de 4-bencil-2-ariloximetilmorfolina empleados como materia prima en el procedimiento anterior se pueden obtener mediante procedimientos similares a los descritos en la segunda, tercera y cuarta partes del ejemplo 5, a excepción de que se emplean como materia prima los derivados de 1-bencilamino-3-ariloxi-2-propanol apropiados.

15. Los derivados de 1-bencilamino-3-ariloxi-2-propanol pueden obtenerse en sí mediante la condensación de los fenoles apropiados con epiclorohidrina, seguido de la interacción de los productos así obtenidos con bencilamino. Algunos de los citados derivados de 1-bencilamino-3-ariloxi-2-propanol son compuestos conocidos y algunos de ellos no han sido caracterizados. El 1-bencilamino-3-(p-etoxifenoxi)-2-propanol tiene un p.f. de 77-79°C y el 1-bencilamino-2-(p-aliloxifenoxi)-2-propanol tiene un p.f. de 87-90°C.

Ejemplo 9

25. Se añadió una solución de 10,4 partes de 2-(p-aliloxifenoximetil)-4-isopropilmorfolin-5-ona en 100 partes de éter seco de una forma gradual a una suspensión agitada de 1,4 partes de hidruro de aluminio-litio en 150 partes de éter seco y se agitó la mezcla
30. y calentó a reflujo durante 3 horas y después se agitó



9 DIC. 1957

- durante 14 horas más a temperatura ambiente. Se añadieron gradualmente 15 partes de agua y se separó la fase orgánica y se extrajo con 200 partes de ácido clorhídrico acuoso al 10 %. El extracto ácido se hizo
5. alcalino con solución de hidróxido sódico acuoso al 45 % y se extrajo la mezcla con acetato etílico. Se lavó con agua el extracto orgánico, se secó y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 10 partes de acetato etílico y se añadió una solución de 2,5
10. partes de dihidrato de ácido oxálico en 10 partes de acetato etílico. Se filtró la mezcla y se cristalizó el residuo sólido en una mezcla de metanol y acetato etílico. De esta forma se obtuvo oxalato ácido de 2-(o-aliloxifenoximetil)-4-isopropilmorfolina, p.f. 132-134°C.
- 15.

La 2-(o-aliloxifenoximetil)-4-isopropilmorfolin-5-ona empleada como materia prima puede obtenerse de la manera siguiente:

20. Se añaden por separado y simultáneamente una solución de 4,5 partes de cloruro de cloroacetilo en 25 partes de cloruro metilénico y una solución de 4,3 partes de trietilamina en 25 partes de cloruro metilénico durante 30 minutos a una solución agitada de 11 partes de 3-(o-aliloxifenoxi)-1-isopropilamino-2-
25. -propanol en 150 partes de cloruro metilénico. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas y después se lavó sucesivamente con 200 partes de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y 200 partes de agua, se secó y se evaporó hasta sequedad.

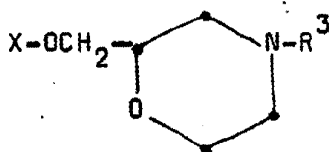
30. Una solución de 12,6 partes de la N-2-hidro



- xi-3-(o-aliloxifenoxi)propil-7-N-isopropilcloroacetamida así obtenida como residuo, en 75 partes de metanol seco, se añadió una solución agitada de 1,48 partes de sodio en 75 partes de metanol seco y se agitó la mezcla y calentó a reflujo durante 6 horas. Entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente por espacio de 11 horas y se evaporó hasta sequedad y se agitó el residuo con 200 partes de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y 200 partes de acetato etílico. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó y se evaporó hasta sequedad. De esta forma se obtuvo 2-(o-aliloxifenoximetil)-4-isopropil-morfolin-5-ona en forma de aceite.

Ejemplo 10

15. Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 9 a excepción de que se empleó como materia prima la 2-ariloximetilmorfolin-5-ona apropiada en lugar de la 2-(o-aliloxifenoximetil)-4-isopropilmorfolin-5-ona. De esta forma se obtuvieron los compuestos descritos en la tabla siguiente:



25.



9

	<u>X</u>	<u>R</u> ³	p.f. (°C) del oxalato ácido
	2-aliloxifenilo	hidrógeno	115-118
5.	1-naftilo	ciclopentilo	163-165
	5,6,7,8-tetrahidro 1-naftilo	isopropilo	166-168
	3,4-metilendioxife nilo	isopropilo	157-159
	4-indanilo	isopropilo	134-138
10.	3-trifluormetilfe nilo	isopropilo	134-136
	2-etoxifenoxi	alilo	128-129
	4-difenililo	isopropilo	180-181
	2-clorofenilo	isopropilo	117-118
15.	2-isopropoxifenilo	hidrógeno	96-103 (contie ne una molécula de metanol de cristalización)

Lós derivados de 2-ariloximetilmorfolin-5-
 20. -ona éempleados como materias primas en los procedimien
 tos anteriores se pueden obtener por procedimientos si
 milares a los descritos en la segunda y tercera partes
 del ejemplo 9, a excepción de que se usan como mate
 rias primas los derivados apropiados de 1-amino-3-ari
 25. loxi-2-propanol.

Los derivados de 1-amino-3-ariloxi-2-propanol
 se pueden obtener en sí mediante la condensación de los
 fenoles apropiados con epiclorohidrina, seguido de la
 interacción de los productos así obtenidos con amonia-
 30. co o con las aminas apropiadas, El 3-(o-aliloxifenoxi)-

9 DIC. 1957

-1-amino-2-propanol tiene un p.f. de 57-60°C.

Ejemplo 11

5. Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 5 a excepción de que se empleó como materia prima 4-bencil-2-(o-etoxifenoximetil)-3-metilmorfolina en lugar de 4-bencil-2-(naft-1-iloximetil)morfolina. De esta forma se obtuvo 2-(o-etoxifenoximetil)-3-metilmorfolina en forma de aceite, cuya estructura se confirmó por medio de espectrografía de rayos infrarrojos.

10. La 4-bencil-2-(o-etoxifenoximetil)-3-metil morfolina empleada como materia prima se puede obtener mediante procedimientos similares a los descritos en la segunda, tercera y cuarta partes del ejemplo 5, por medio de la reacción de o-etoxifenol sucesivamente con 3-cloro 1,2-epoxibutano, bencilamina y cloruro de cloroacetilo, seguido de la cristalización del producto obtenido con metóxido de sodio y la reducción del producto obtenido con hidruro de aluminio-litio.

20. Ejemplo 12

25. Se añadió gradualmente una solución de 4 partes de 4-isopropil-6-metil-2-(naft-1-iloximetil)morfolin-5-ona en 100 partes de éter seco a una suspensión agitada de 1 parte de hidruro de aluminio-litio en 100 partes de éter seco, se agitó la mezcla y calentó a reflujo durante 3 horas y después se agitó durante 14 horas más a temperatura ambiente. Se añadieron gradualmente 15 partes de agua y se separó la fase orgánica y se extrajo con 200 partes de ácido clorhídrico acuoso al 10 %. El extracto ácido se alca

30.

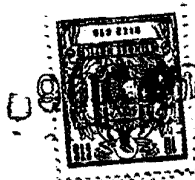


- linizó con solución de hidróxido sódico acuoso al 45 % y se extrajo la mezcla con acetato etílico. Se lavó con agua el extracto orgánico, se secó y se evaporó hasta sequedad. se disolvió el residuo en 10 partes de acetato etílico y se añadió una solución etérea de ácido clorhídrico hasta que la precipitación del sólido fué completa. Se filtró la mezcla y se cristalizó el residuo sólido en una mezcla de metanol y acetato etílico. De esta forma se obtuvo hidrocloreto de
5. 4-isopropil-6-metil-2-(naft-1-iloximetil)morfolina,
10. p.f. 199-2058C.

La 4-isopropil-6-metil-2-(naft-1-iloximetil)-morfolina-5-ona empleada como materia prima se puede obtener de la forma siguiente:

15. Se añadieron por separado de una forma simultánea una solución de 3,6 partes de cloruro de 2-bromopropionilo en 25 partes de cloruro metilénico y una solución de 2,15 partes de trietilamina en 25 partes de cloruro metilénico durante 30 minutos a una solución
20. agitada de 6 partes de 1-isopropilamino-3-(naft-1-iloxi)-2-propanol en 150 partes de cloruro metilénico. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas y después se lavó sucesivamente con 200 partes de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y 200 partes de
25. agua, se secó y evaporó hasta sequedad.

- Una solución de 8,05 partes de la N-(2-hidroxil-3-naft-1'-iloxipropil)-N-isopropil-2-bromopropionamida así obtenida como residuo, en 75 partes de metanol seco, se añadió a una solución agitada de 0,5 partes de sodio en 75 partes de metanol seco y se agitó la
- 30.



- mezcla y se calentó a reflujo durante 6 horas y después se agitó durante 11 horas más a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla hasta sequedad y se agitó el residuo con 200 partes de ácido clorhídrico acuoso al 10 % en 200 partes de acetato etílico. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó y se evaporó hasta sequedad. De esta forma se obtuvo 4-isopropil-6-metil-2-(naft-1-iloximetil)morfolin-5-ona en forma de aceite.
- 5.
10. Ejemplo 13
- Se añadió 0,33 partes de cloroformato etílico a una solución de 1 parte de 4-bencil-2-(2-etoxifenoximetil)morfolina en 20 partes de benceno y se calentó la mezcla a reflujo durante 17 horas y después se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 10 partes de metanol y la solución se añadió a una solución de 2 partes de hidróxido potásico en 30 partes de metanol. Se calentó la mezcla a reflujo durante 24 horas y después se evaporó hasta sequedad. Se agitó el residuo con 100 partes de ácido clorhídrico acuoso al 10 % en 100 partes de éter y se separó la fase acuosa, se alcalinizó con solución de hidróxido sódico acuoso al 45 % y se extrajo con 100 partes de éter. Se lavó con agua el extracto etéreo, se secó y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 10 partes de éter y se añadió la solución a una solución de 0,3 partes de ácido acético en 10 partes de éter. Se filtró la mezcla y el residuo sólido se cristalizó en una mezcla de metanol y éter. De esta forma se obtuvo acetato de 2-(2-etoxifenoximetil)morfolina, p.f. 111-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



-114°C.

5. Se repitió el procedimiento arriba descrito a excepción de que se empleó como materia prima 4-bencil-2-(o-clorofenoximetil)morfolina en lugar de 4-bencil-2-(o-etoxifenoximetil)morfolina y se empleó ácido oxálico en lugar de ácido acético. De esta manera se obtuvo oxalato ácido de 2-(o-clorofenoximetil)morfolina, p.f. 144-147°C.

10. Se repitió el procedimiento anterior a excepción de que se empleó como materia prima 4-bencil-2-(o-metiltiofenoximetil)morfolina (preparada por un procedimiento similar al descrito en una forma general en los ejemplos 5 y 8 a partir de (o-metiltiofenol) en lugar de 4-bencil-2-(o-etoxifenoximetil)morfolina y
15. que se empleó ácido oxálico en lugar de ácido acético. De esta forma se obtuvo oxalato ácido de 2-(o-metiltiofenoximetil)morfolina.

20. Se repitió el procedimiento anterior a excepción de que se empleó como materia prima 4-bencil-2-(o-alilfenoximetil)morfolina (preparada por procedimientos similares a los descritos de una forma general en los ejemplos 5 y 8 a partir de o-alilfenol) en lugar de 4-bencil-2-(o-etoxifenoximetil)morfolina y de que se empleó ácido oxálico en lugar de ácido acético. De esta forma se obtuvo oxalato ácido de 2-(o-alilfenoximetil)-morfolina, p.f. 87-94°C.

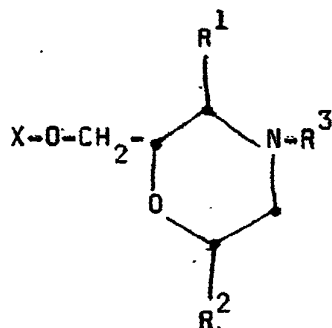
N O T A

30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones ante



riormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presenta en Inglaterra con fecha y número siguientes: 28 de diciembre de 1966 nº 57963/66, acogiéndose por tanto a los beneficios que conceden los convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE MORFOLINA"; caracterizándose por lo siguiente:

13.- Procedimiento para la preparación de derivados de morfolina, de fórmula general



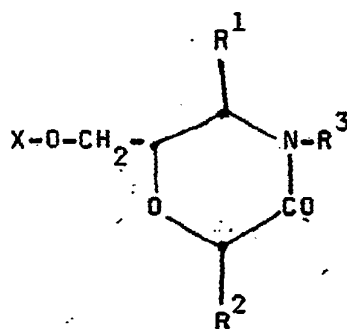
en la que R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno o radicales alquilo, de preferencia que no tengan más que 3 átomos de carbono, R^3 representa hidrógeno o un radical alquilo o alquénilo, cada uno de los cuales de preferencia no tiene más de 6 átomos de carbono o un radical cicloalquilo, de preferencia que no tenga más de 5 átomos de carbono y X representa un radical arilo de preferencia fenilo o naf

9 DIC.



5. tilo que puede sustituirse a voluntad por uno o más sustituyentes elegidos entre átomos de halógeno, radicales alquilo, alcoxi, alquiltio cada uno de ellos con 10 o menos átomos de carbono, radicales haloalquilo y haloalcoxi cada uno de ellos con 5 o menos átomos de carbono, radicales alquenilo, alqueñiloxi, alquiniloxi y cicloalcoxi que no tengan cada uno más de 6 átomos de carbono, radicales arilo, ariloxi, alquilariloxi, aralquilo y aralcoxi con 10 o menos átomos de carbono
10. cada uno, radicales alquilo que no tengan más de 5 átomos de carbono sustituidos por radicales alcoxi con 5 o menos átomos de carbono y radicales hidroxil y metilendioxil, o X representa un radical indanilo o tetrahidronaftilo que puede llevar, según se desee, uno o más sustituyentes halógeno o sustituyentes alquilo o alcoxi que no tengan cada uno más de 3 átomos de carbono, caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula general,
- 15.

20.



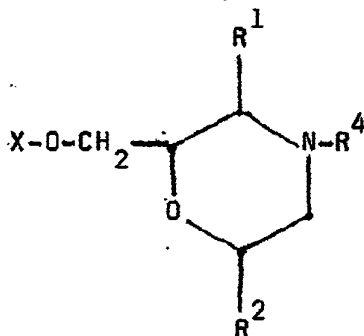
25.

- en la que R¹, R², R³ y X tienen los significados indicados más arriba, con un hidruro de metal complejo, y
30. en caso dado cuando se requieren aquellos derivados de



morfolina en los que R^3 representa hidrógeno, se elimina el radical α -aril-alquilo de un compuesto de fórmula general,

5.



10.

en la que R^1 , R^2 y X tiene los anteriores significados y R^4 representa un radical α -aril-alquilo.

15. 2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque como hidruro de metal complejo se emplea hidruro de aluminio-litio.

20. 3a.- Procedimiento según la reivindicación 1a o 2a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en éter, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano como diluyente o disolvente.

4a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque R^4 representa un radical bencilo.

25. 5a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1a ó 4a, caracterizado porque la eliminación del radical α -aril-alquilo R^4 se lleva a cabo por medio de hidrogenólisis catalítica en un diluyente o disolvente.

30. 6a.- Procedimiento según la reivindicación 5a, caracterizado porque se emplea un catalizador de



paladio soportado sobre carbón vegetal.

5. 7ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª ó 4ª, caracterizado porque la eliminación del radical α -aril-alquilo R⁴ se lleva a cabo mediante la interacción del derivado de α -aril-alquilo con un cloroformato de alquilo seguido de la hidrólisis del derivado de alcoxicarbonilo así obtenido.

10. 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 7ª, caracterizado porque como cloroformato de alquilo se emplea cloroformato de metilo o cloroformato de etilo.

15. 9ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 7ª u 8ª, caracterizado porque la hidrólisis del derivado de alcoxicarbonilo obtenido como producto intermedio se lleva a cabo por medio de un álcali en un diluyente o disolvente acuoso.

20. 10ª.-Procedimiento para la preparación de derivados de morfolina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 33 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

9 DIC 1957
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

25.

A. GOMEZ ACEBO Y MODEY
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz