

417796

PATENTE DE INVENCIÓN

ICI CASE PH.25357A-SPAIN.

F-019-6-75

Int. Cl. C 07 D

2



417796

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE MORFOLINA

=====

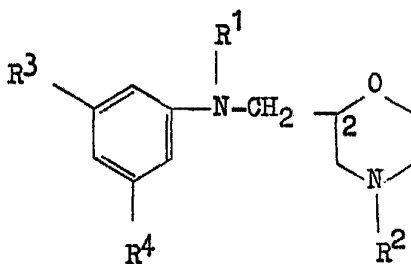
Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa,
residente en Imperial Chemical House, Millbank,
Londres, S.W.1., Inglaterra.

=====

Esta invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de morfolina que poseen valiosas propiedades antidepresivas.

De acuerdo con la invención se proporciona un derivado de morfolina de fórmula:

5.



I

5. en la que R^1 es hidrógeno o un radical acilo con hasta 4 átomos de carbono; R^2 es hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R^3 es un átomo de halógeno, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical metoxi, un radical metiltio o un radical trifluormetilo; y R^4 es hidrógeno o un radical trifluormetilo; y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Podrá observarse que los derivados de morfolina de la invención poseen un átomo de carbono asimétrico, marcado con 2 en la fórmula I anterior, y que, en consecuencia, dichos compuestos pueden aislarse en una forma racémica y en dos formas ópticamente activas. Esta memoria está dirigida a la forma racémica del compuesto I y a cualquier isómero óptico que exhiba las propiedades útiles que más adelante se definen; siendo de conocimiento general la forma de resolver la forma racémica y la determinación de las propiedades biológicas de los isómeros ópticos.

20. Un valor particularmente adecuado para R^1 , cuando éste representa un radical acilo, es un radical acetilo.

Un valor particularmente adecuado para R^2 , cuando éste representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, es un radical metilo, etilo, n-propilo o i-propilo.

25. Un valor particularmente adecuado para R^3 ó R^4 , cuando éste representa un átomo de halógeno, es un átomo de fluor



o de cloro.

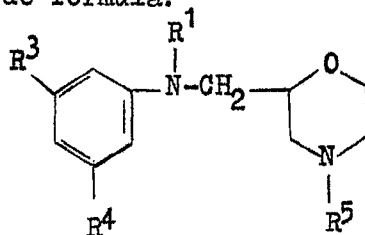
Un valor particularmente adecuado para R^3 ó R^4 , cuando éste representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, es un radical metilo, etilo, n-propilo o n-butilo.

5. Los compuestos particularmente preferidos son aquellos de fórmula I en la que R^1 , R^2 y R^4 representan hidrógeno y R^3 es un átomo de cloro o un radical metoxi, metiltio o trifluormetilo.

10. Una sal de adición de ácido adecuada del derivado de morfolina es, por ejemplo, un hidrocioruro, hidrobromuro, fosfato o sulfato, o un citrato, acetato, oxalato, metano-sulfonato, tolueno-p-sulfonato, tartrato, maleato, gluconato o resinato.

15. El derivado de morfolina de la invención puede prepararse mediante modificaciones adecuadas de métodos bien conocidos, por ejemplo:

(a) para un compuesto en donde R^2 es hidrógeno, hidrogenolisis de un compuesto de fórmula:



II

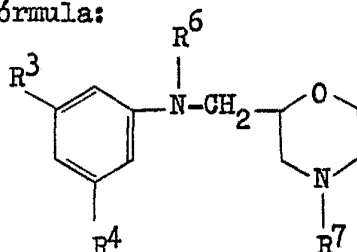
20. o una sal de adición de ácido del mismo, en donde R^1 , R^3 y R^4 se definen como anteriormente y R^5 es un radical α -arilalquilo de hasta 11 átomos de carbono.

25. El radical α -arilalquilo es con preferencia un radical bencilo y la hidrogenolisis se efectúa preferiblemente por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal, en un diluyente o disolvente; la hi-



drogenolisis se efectúa convenientemente a temperatura ambiente y presión atmosférica y se acelera convenientemente por la presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido clorhídrico;

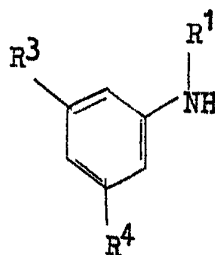
5. (b) para un compuesto en donde R^1 es hidrógeno, hidrólisis de un compuesto de fórmula:



III

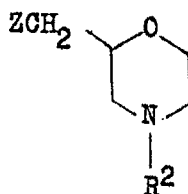
10. en la que R^3 y R^4 se definen como anteriormente y R^6 es hidrógeno o un radical acilo de hasta 11 átomos de carbono y R^7 es hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical acilo de hasta 11 átomos de carbono, a condición de que cuando R^6 sea hidrógeno, entonces R^7 es un radical acilo de hasta 11 átomos de carbono. El radical acilo de hasta 11 átomos de carbono puede ser un radical ariloxicarbonilo, por ejemplo un radical fenoxicarbonilo, o puede ser un radical alcanoilo, por ejemplo un radical acetilo. La hidrólisis puede efectuarse con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o una base, por ejemplo hidróxido sódico o potásico,
15. en un diluyente o disolvente, por ejemplo agua, un alcohol o alcohol acuoso, por ejemplo metanol o etanol, o dimetilsulfóxido. La hidrólisis puede acelerarse o completarse por la aplicación de calor, por ejemplo a 100°C o al punto de ebullición del disolvente.
- 20.

(c) la reacción de un compuesto de fórmula:



IV

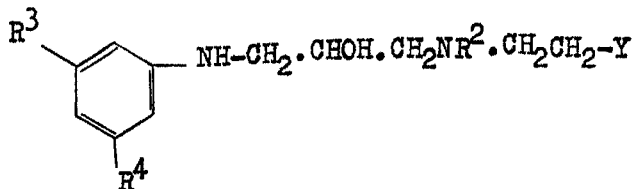
con un compuesto de fórmula:



V

5. en las que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se definen como anteriormente y Z representa un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o bromo, o un radical alcano- o areno-sulfoniloxi, por ejemplo, un radical metanosulfoniloxi o tolueno-p-sulfoniloxi. El proceso puede efectuarse empleando la sal de un compuesto de fórmula IV, preparada por reacción del compuesto con
10. una base fuerte, por ejemplo un metal alcalino o una amida o hidruro del mismo, por ejemplo hidruro sódico. El proceso puede realizarse en un diluyente o disolvente, por ejemplo dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano o dimetoxietano, y puede efectuarse a elevada temperatura, por ejemplo a una
15. temperatura de hasta 150°C.

(d) para un compuesto en donde R^1 es hidrógeno, se calienta un compuesto de fórmula:



VI

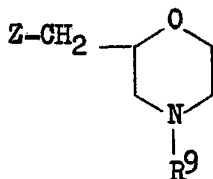


- o una sal de adición de ácido del mismo, en la que R^2 , R^3 y R^4 se definen como anteriormente e Y representa un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o bromo, o un radical sulfoniloxi, por ejemplo un radical de fórmula OSO_2OR^8 en donde R^8 es hidrógeno o un radical alquilo inferior o un radical arilo, por ejemplo, el radical metilo, etilo, fenilo o p-tolilo, con una base.

- El proceso puede realizarse en un diluyente o disolvente, por ejemplo agua, un alcohol, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol o etilenglicol, o un éter, por ejemplo éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, o una mezcla de cualquiera de los disolventes antes mencionados; el proceso puede efectuarse a temperatura ambiente o a una temperatura de hasta el punto de ebullición del diluyente o disolvente, ó a una temperatura entre 40 y 100°C, y puede efectuarse en presencia de un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo hidruro de sodio, potasio o bario.

- El compuesto de la invención, que es racémico, puede resolverse en sus isómeros ópticamente activos por métodos convencionales. La resolución puede efectuarse en el compuesto racémico mismo o en los intermediarios racémicos, los cuales son entonces utilizados para la preparación del compuesto de la invención.

- El material de partida de fórmula II para el proceso (a) puede obtenerse por reacción de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula:



VII

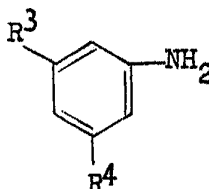


en la que R^9 es un radical α -arilalquilo.

5. El material de partida de fórmula III para el proceso (b) puede prepararse, por ejemplo, por reacción de 2-tolueno-p-sulfoniloximetilmorfolina, o su correspondiente derivado 4-acilo ó 4-protégido, con una anilina ó N-acilanilina sustituida, seguido por la separación del grupo protector si es necesario.

10. El material de partida de fórmula V en la que R^2 es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono puede prepararse, por ejemplo, por reacción de alilglicidiléter con una alquilamina seguido por acilación del producto con cloruro de cloroacetilo y ulterior cierre de anillo para dar la 2-aliloximetil-4-alquilmorfolin-5-ona. Esta lactama se reduce con $LiAlH_4$, se disocia el grupo alilo y el alcohol resultante se hace reaccionar con cloruro de tolueno-p-sulfonilo.
- 15.

El material de partida de fórmula VI para emplearse en el proceso (d) puede prepararse por reacción de una amina de fórmula:



VIII

20. con epiclorhidrina, seguido por reacción del producto con un compuesto de fórmula $HNR^2 \cdot CH_2CH_2Y$.

25. Los compuestos obtenidos por la invención poseen actividad sedante en animales de sangre caliente, tal y como se demuestra por la reducción en la actividad espontánea en ratones, medida mediante interrupción con fotorrayos. Este ensayo es Standard para la medición de la actividad sedante (Riley y Spinks, y en el mismo son activos sedantes clínicamente útiles,



tales como haloperidol y clorpromazina.

5. Todos los compuestos ejemplificados en esta Memoria son activos a la hora de reducir la actividad espontánea en una dosis igual o inferior a 30 mg/kg en los ratones, a la vez que no muestran ningún signo evidente de toxicidad. El ensayo se lleva a cabo como sigue:

Se dosifican oralmente grupos de 6 ratones con el compuesto a ensayar e inmediatamente se colocan, individualmente, en jaulas dotadas de un fotorrayo horizontal central.

10. El número de interrupciones del rayo en los primeros 45 minutos, es registrado y se calcula el porcentaje de inhibición con respecto a los animales de control. El compuesto es considerado activo en el caso de que la cantidad de movimiento se reduzca en más de 1/3, en comparación con los animales de control.

15. De acuerdo con una característica más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un derivado de morfolina de la invención, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, no tóxico, para el mismo.

20. La composición farmacéutica puede encontrarse, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral o parenteral, para cuyos fines puede ser formulada por medios conocidos en la técnica, para formar, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, soluciones acuosas u oleosas, estériles, inyectables, así como suspensiones, o polvos dispersables.

25. La composición farmacéutica de la invención puede contener también, además del derivado de morfolina o sal del mismo, una o más drogas conocidas seleccionadas entre agentes
30. neurolépticos-sedantes, por ejemplo clorpromazina, proclor-



- perazina, trifluorperazina y haloperidol; otras drogas sedantes y tranquilizantes, por ejemplo clordiazepóxido, fenobarbitona y amilobarbitona; agentes bloqueantes β -adrenérgicos, por ejemplo propranolol; drogas empleadas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, por ejemplo benzohexol; y otras drogas antidepresivas, por ejemplo imipramina, desipramina, amitriptilina, nortriptilina, drogas del tipo anfetamina e inhibidores de monoaminaoxidasa, por ejemplo fenzelzina y mebanazina.
- 5.
10. Una composición farmacéutica preferida de la invención consiste en una que es adecuada para la administración oral en forma de una dosis unitaria, por ejemplo tabletas y cápsulas, que contienen entre 20 y 200 mg de ingrediente activo, o una composición adecuada para inyección intravenosa o intramuscular, por ejemplo una solución acuosa estéril que contiene entre 0,5 y 5 % p/p de ingrediente activo.
- 15.
20. Cuando se utiliza para producir un efecto sedante en animales de sangre caliente, una composición farmacéutica de la invención puede administrarse al anfitrión, en una dosis tal que cada uno de los anfitriones reciba una dosis total oral comprendida entre 3 y 30 mg/kg de ingrediente activo por día, o una dosis total intravenosa o intramuscular comprendida entre 0,5 y 5 mg/kg por día, administrándose la composición de 2 a 4 veces por día. Suministrado a una persona, esto es equivalente a una dosis total oral comprendida entre 200 mg y 2 g de ingrediente activo por día, o una dosis total intravenosa o intramuscular comprendida entre 40 y 400 mg por día.
- 25.
30. La invención se ilustra, pero no se limita, por los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

5. Una solución de 2 gramos de dihidrocloruro de 4-bencil-2-(3-metoxianilino)metilmorfolina en 50 ml de metanol, se sacude en una atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador de paladio/carbón al 5 %, hasta absorberse un equivalente molar de hidrógeno. La solución se filtra, se evapora el metanol y el residuo se disuelve en agua, y la solución así obtenida se basifica con una solución diluida de hidróxido sódico. La mezcla se extracta con éter (3 x 100 ml) y la solución etérea se seca ($MgSO_4$), se filtra y se trata con una solución etérea de ácido oxálico. El oxalato precipitado se recristaliza en acetona para dar oxalato de 2-(3-metoxianilino)metilmorfolina, p.f. 137°C.

10. El dihidrocloruro de 4-bencil-2-(2-metoxianilino)metilmorfolina, empleado como material de partida, puede prepararse del siguiente modo:

15. Una mezcla de 12,5 g de 3-metoxianilina y 18,6 g de 4-bencil-2-tolueno-p-sulfoniloximetilmorfolina, se agita y calienta en un baño de vapor de agua (95°C) bajo nitrógeno, durante 24 horas. La mezcla se enfría y se añade éter. El sólido así obtenido se recoge y se cristaliza en acetato de etilo para dar el tolueno-p-sulfonato de 4-bencil-2-(3-metoxianilino)metilmorfolina, p.f. 102-103°C. El toluenosulfonato se convierte en el correspondiente dihidrocloruro basificándolo con una solución diluida de hidróxido sódico, extractando la base en éter (3 x 200 ml), lavando el extracto etéreo con agua y secándolo en sulfato de magnesio anhidro, seguido por filtración y tratamiento de la solución etérea de la base con una solución etérea de ácido clorhídrico. El dihidrocloruro de 4-bencil-2-(2-metoxianilino)metilmorfolina funde a

20.

25.

30.

417796

- 11 -



116-118°C después de la cristalización en metanol/acetato de etilo.

La 4-bencil-2-tolueno-p-sulfoniloximetilmorfolina, empleada como material de partida, puede obtenerse del siguiente modo:

5.

A una solución de 118,8 g de 4-bencil-2-hidroxi-metilmorfolina en 250 ml de piridina seca, se añaden gradualmente, a 18-25°C, 120,2 g de cloruro de tolueno-p-sulfonilo. La mezcla se agita durante 20 horas a temperatura ambiente

10.

(unos 20°C) y se separa la piridina bajo presión reducida. El residuo se diluye con agua, se alcaliniza la mezcla por adición de solución de hidróxido sódico y el producto se extrae entonces en éter. La solución etérea se seca ($MgSO_4$) y se filtra, se evapora el éter y el sólido residual se cristaliza

15.

en ciclohexano o éter de petróleo (p.e. 60-80°C) para dar 4-bencil-2-tolueno-p-sulfoniloxi-metilmorfolina, p.f. 78-79°C.

EJEMPLO 2

Se repite el proceso descrito en la primera parte del ejemplo 1, excepto que en lugar del monohidrato de dihidrocloruro de 4-bencil-2-(3-metoxianilino)metilmorfolina, se emplea una cantidad equivalente de monohidrato de dihidrocloruro de 4-bencil-2-(3-trifluormetilanilino)metilmorfolina, y en lugar de metanol se utiliza agua como disolvente. De este modo, se obtiene el oxalato de 2-(3-trifluormetilanilino)metilmorfolina, p.f. 108 - 110°C tras la recristalización en metanol/éter.

20.

25.

El monohidrato de dihidrocloruro de 4-bencil-2-(3-trifluormetilanilino)metilmorfolina, empleado como material de partida, puede obtenerse repitiendo el proceso descrito en la segunda parte del ejemplo 1, empleando una cantidad

30.



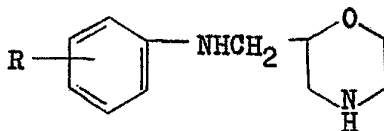
equivalente de 3-trifluormetilanilina, como material de partida, en lugar de 3-metoxianilina. De este modo, se obtiene el monohidrato de dihidrocloruro de 4-bencil-2-(3-trifluormetil-anilino)metilmorfolina, p.f. 141°C, tras la recristalización en metanol/acetato de etilo.

5.

EJEMPLO 3

Se repite el proceso descrito en la primera parte del ejemplo 1 excepto que como material de partida se utiliza la sal adecuada de N-bencil-anilinometilmorfolina en lugar del dihidrocloruro de 4-bencil-2-(3-metoxianilino)metilmorfolina. De este modo, se obtienen los siguientes compuestos:

10.

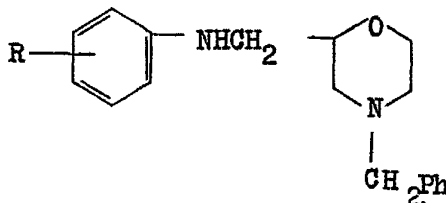


R	Disolvente de reacción	Sal	p.f. (°C.)	Disolvente de recristalización
3-n-butilo	etanol	oxalato	124-126	agua
3,5-di-CF ₃	agua/ etanol	dihidrocloruro	153-165	acetona/éter

15.

Los materiales de partida empleados en el proceso anterior pueden obtenerse repitiendo el proceso descrito en la segunda parte del ejemplo 1, empleando como material de partida una cantidad equivalente de la anilina sustituida adecuada en lugar de 3-metoxianilina. De este modo se obtienen los siguientes compuestos:

20.



417796

- 13 -



R	Sal	p.f. (°C)	Disolvente de recristalización
3-n-butilo	tolueno-p-sulfonato	140-142	acetato de etilo
3,5-di-CF ₃	dihidrocloruro	201-204	metanol/éter

EJEMPLO 4

5. A una solución de 1,7 g de 4-bencil-2-(3-metiltioanilino)metilmorfolina en 50 ml de tolueno, se añade 1 ml de hexametilfosforamida y a continuación 1,5 ml de cloroformato de fenilo. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 18 horas, se separa entonces el tolueno a presión reducida, se disuelve el residuo oleoso en éter y la solución etérea se lava sucesivamente con una solución de hidróxido sódico, agua, ácido clorhídrico y agua antes de secar sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación de la solución etérea filtrada y seca, proporciona 2,4 g de un aceite amarillo de 2-(3-metiltioanilino)metil-4-fenoxicarbonilmorfolina, la cual se disuelve en 20 ml de dimetilsulfóxido y se añade esta solución a una solución de metilsulfinilmeturo de sodio /preparado del modo usual a partir de 2,4 g de hidruro sódico y 50 ml de dimetilsulfóxido/. Se añade entonces 1,8 ml de agua una vez que la temperatura de la mezcla alcanza los 60°C aproximadamente. La solución se agita durante 1 hora y se vierte entonces en agua conteniendo hielo y se extracta la mezcla con éter (3 x 100 ml). La solución etérea se lava con agua, se seca (MgSO₄) y se filtra, tras lo cual el filtrado se trata con una solución etérea de ácido oxálico, para precipitar el oxalato de 2-(3-metiltioanilino)metilmorfolina, p.f. 114-115°C, después de la recristalización en acetona.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Se repite el proceso anterior empleando una cantidad



equivalente de 4-bencil-2-(3-cloroanilino)metilmorfolina en lugar de 4-bencil-2-(3-metiltioanilino)metilmorfolina, obteniéndose de este modo oxalato de 2-(3-cloroanilino)metilmorfolina, p.f. 125 - 127°C tras la recristalización en metanol/éter.

5.

Los materiales de partida para el proceso anterior pueden prepararse repitiendo el proceso descrito en la segunda parte del ejemplo 1, utilizando cantidades equivalentes de 3-metiltioanilina y 3-cloroanilina en lugar de 3-metoxianilina. De este modo, se obtiene el tolueno-p-sulfonato de 4-bencil-2-(3-metiltioanilino)metilmorfolina, p.f. 98 - 101°C, tras la recristalización en acetato de etilo, y dihidrocloruro de 4-bencil-2-(3-cloroanilino)metilmorfolina, p.f. 150 - 153°C, tras la recristalización en metanol/éter, respectivamente, a partir de los cuales se pueden preparar del modo usual las bases libres.

10.

15.

EJEMPLO 5

Se calienta a 200°C, bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 4 horas, una mezcla de 5,6 g de 3-trifluormetil-anilina y 10 g de 4-n-propil-2-tolueno-p-sulfoniloximetilmorfolina. El alquitrán negro resultante se enfría, se agita con una solución diluida de hidróxido sódico y se extracta con éter. El extracto etéreo se seca, se filtra y el filtrado se trata con una solución etérea de ácido clorhídrico para dar un sólido viscoso que solidifica tras la adición de acetona. La cristalización del sólido en etanol/éter, proporciona el dihidrocloruro de 4-n-propil-2-(3-trifluormetilanilino)metilmorfolina, p.f. 168-172°C.

20.

25.

La 4-n-propil-2-tolueno-p-sulfoniloximetilmorfolina, empleada como material de partida, puede obtenerse como sigue:

30.

417796

- 15 -



- Se añaden con agitación 94,7 g de éter alilglicídico a una solución de 98 gramos (137 ml) de n-propilamina en 200 ml de etanol. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 18 horas y se destilan el disolvente y el exceso de n-propilamina. El aceite residual se destila y se recoge la fracción de p.e. 79 - 85°C a 1 mm, para dar 1-aliloxi-3-n-propilamino-2-propanol.
- 5.
- Se enfría a una temperatura comprendida entre -5 y 0°C, una solución de 95,2 g de 1-aliloxi-3-n-propilamino-2-propanol en una mezcla de 275 ml de cloruro de metileno seco y 80 ml de trimetilamina, y se añade gota a gota, con agitación, durante 2 horas, una solución de 42 ml de cloruro de cloroacetilo en 60 ml de cloruro de metileno. La mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente (18 - 20°C) y se agita a esta temperatura durante 18 horas. La solución se lava con ácido clorhídrico 2N (2 x 100 ml) y a continuación con 100 ml de agua, tras lo cual se seca ($MgSO_4$). La separación del disolvente a presión reducida, proporciona 119,7 g de N-(3-aliloxi-2-hidroxi-2-propil)-N-n-propil- α -cloroacetamida como un aceite que se utiliza sin ulterior purificación. Se añade una solución de 119,7 g de N-(3-aliloxi-2-hidroxi-2-propil)-N-n-propil- α -cloroacetamida en metanol, a una solución de metóxido sódico preparado disolviendo 13 g de sodio en 900 ml de metanol. La mezcla se agita y se calienta bajo reflujo durante 18 horas y se destila entonces el disolvente. Al residuo se añade 400 ml de agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (1 x 400 ml.; 2 x 200 ml). Los extractos combinados se secan con agua, se secan ($MgSO_4$), se filtran y el filtrado se evapora. El aceite residual se destila y se recoge la fracción de p.e. 123-125°C a 0,7 mm. De este modo, se obtie-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



nen 65,2 g de 2-aliloximetil-4-n-propilmorfolin-5-ona.

5. Una solución de 65 g de 2-aliloximetil-4-n-propilmorfolin-5-ona en 100 ml de éter seco, se añade lentamente con agitación a una suspensión de 17,5 g de hidruro de litio-aluminio en 700 ml de éter seco. La velocidad de adición se ajusta de modo que la mezcla de reacción refluya suavemente. Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente (18 - 20°C) durante 18 horas, tras lo cual se añaden, muy cuidadosamente, gota a gota, 90 ml de agua para
10. descomponer el complejo y el exceso de hidruro de litio-aluminio. La solución etérea se filtra y el residuo sólido se lava con éter. Se combinan el filtrado y los lavados etéreos, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se evapora el éter. El producto, 2-aliloximetil-4-n-propilmorfolina, se obtiene como un aceite de p.e. 80-90°C a 1 mm, el cual forma un
15. hidrogenooxalato de p.f. 125 - 127°C.

20. Se calienta bajo reflujo 59,7 g de 2-aliloximetil-4-n-propilmorfolina en 240 ml de ácido clorhídrico al 20 %, durante 18 horas. La solución se enfría, se diluye con hielo y agua y se basifica con hidróxido sódico, tras lo cual se extracta con éter (3 x 200 ml). La solución etérea se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el éter para dar el material de partida recuperado. La capa acuosa se concentra a un pequeño volumen y la sal precipitada se separa
25. por filtración y se lava con éter. El filtrado se extracta con éter (3 x 100 ml) y los extractos y lavados etéreos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evapora entonces el éter. Se obtienen 16,7 g de 2-hidroxi-
30. metil-4-n-propilmorfolina como un aceite viscoso que forma un hidrogenooxalato, p.f. 133 - 135°C después de la cristaliza-

417796

- 17 -



ción en una mezcla de metanol/éter.

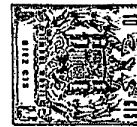
5. Se disuelven 16,2 g de 2-hidroximetil-4-n-propil-morfolina en 50 ml de piridina seca y se añade gota a gota, con agitación, una solución de 21,4 g de cloruro de tolueno-p-sulfonilo en 50 ml de piridina seca. La mezcla se agita a 20-25°C durante 3 horas. La piridina se separa a presión reducida, se añaden al residuo 100 ml de agua y el producto se extracta en éter (3 x 150 ml). La solución etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el éter para dar 30,6 g de 4-n-propil-2-tolueno-p-sulfoniloximetilmorfolina como un aceite que forma un hidrocioruro de p.f. 172 - 173°C tras la recristalización en metanol/éter.

EJEMPLO 6

15. Una solución de 9 g de oxalato de 4-bencil-2-(N-acetil-3-metoxianilino)metilmorfolina en una mezcla de 100 ml de etanol y 10 ml de agua, se sacude en una atmósfera de hidrógeno con un catalizador de paladio sobre carbón (0,5 g; 5%) hasta el cese de la absorción de hidrógeno. El catalizador se filtra entonces y del filtrado, se obtiene, tras enfriamiento y reposo, el oxalato de 2-(N-acetil-3-metoxianilino)metilmorfolina, p.f. 175 - 176°C (descomposición).

20. El oxalato de 4-bencil-2-(N-acetil-3-metoxianilino)metilmorfolina, empleado como material de partida, puede obtenerse como sigue:

25. Se calientan en 25 ml de anhídrido acético, durante 3 horas, a 95 - 100°C, 13,4 g de 4-bencil-2-(3-metoxianilino)metilmorfolina (obtenida a partir del monohidrato de dihidrocioruro cuya preparación se describe en el ejemplo 1). La mezcla de reacción se enfría y se vierte en hielo y 500 g de
- 30.



agua, se basifica entonces con una solución de hidróxido sódico y se extracta con éter (2 x 250 ml). La solución etérea se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se añade una solución etérea de ácido oxálico. Se recogen 19,6 g de sólido precipitado que se recristaliza en metanol/acetato de etilo, para dar el oxalato de 4-bencil-2-(N-acetil-3-metoxianilino)-metilmorfolina, p.f. 160°C (descomposición).

5.

EJEMPLO 7

Se calienta bajo reflujo durante 24 horas, una mezcla de 2 g de oxalato de 2-(N-acetil-3-metoxianilino)metilmorfolina y 25 ml de ácido clorhídrico concentrado. La solución se enfría, se diluye con 25 g de hielo, se basifica con una solución de hidróxido sódico y se extracta entonces con éter (2 x 100 ml). El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a 25 ml aproximadamente. Tras la adición de una solución etérea de ácido oxálico, se obtiene el oxalato de 2-(3-metoxianilino)metilmorfolina, p.f. 156-157°C. El maleato correspondiente funde a 145 - 147°C (descomposición).

10.

15.

20.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente 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 presentada en Inglaterra con el nº 37.550/72 de 11 de agosto de 1.972, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente

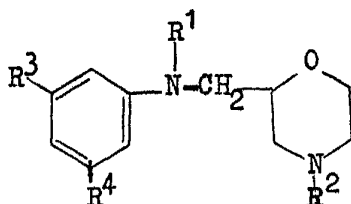
25.

30.

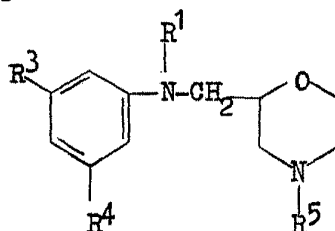


de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE MORFOLINA; caracterizándose por lo siguiente:

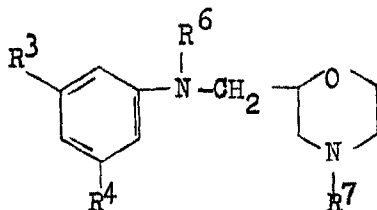
5. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de morfolina, que poseen valiosas propiedades antidepresivas, de fórmula:



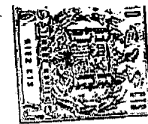
10. en la que R^1 es hidrógeno o un radical acilo con hasta 4 átomos de carbono; R^2 es hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R^3 es un átomo de halógeno, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical metoxi, un radical metiltio o un radical trifluormetilo; R^4 es hidrógeno o un radical trifluormetilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; caracterizado porque comprende:
15. a) para un compuesto en donde R^2 es hidrógeno, la hidrogenólisis de un compuesto de fórmula:



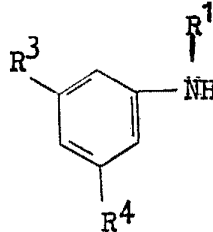
- o una sal de adición de ácido del mismo, en donde R^1 , R^3 y R^4 se definen como anteriormente y R^5 es un radical α -arilalquilo de hasta 11 átomos de carbono; b) para un compuesto en donde R^1 es hidrógeno, la hidrólisis de un compuesto de fórmula:
- 20.



MCE

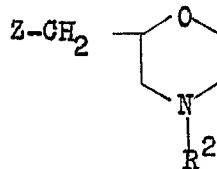


5. en la que R^3 y R^4 se definen como anteriormente y R^6 es hidrógeno o un radical acilo de hasta 11 átomos de carbono y R^7 es hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical acilo de hasta 11 átomos de carbono, a condición de que cuando R^6 sea hidrógeno, entonces R^7 es un radical acilo de hasta 11 átomos de carbono; c) la reacción de un compuesto de fórmula:



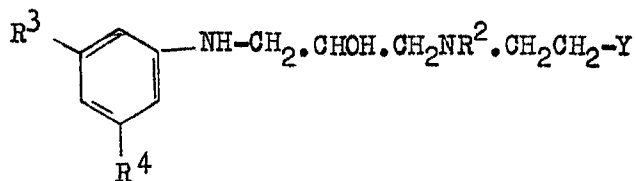
con un compuesto de fórmula:

10.



en las que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se definen como anteriormente y Z representa un átomo de halógeno o un radical alcano- o areno-sulfoniloxi; d) para un compuesto en donde R^1 es hidrógeno, se calienta un compuesto de fórmula:

15.



o una sal de adición de ácido del mismo, en la que R^2 , R^3 y R^4 se definen como anteriormente, Y representa un átomo de halógeno o un radical sulfoniloxi, con una base.

20.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de morfolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la pre

MGE

417796

- 21 -



sente Memoria.

Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 ENE. 1974

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

Firmado: L. Gasta Fernández

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "L. Gasta Fernández". The signature is written in a cursive style and is positioned below the printed name.

mCe