



ES	NUMERO	432.897	A1
	FECHA DE PROMULGACION	19.12.74.	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
57743/73	13 de Diciembre de 1.973	Inglaterra

37 FECHA DE PUBLICIDAD	38 CLASIFICACION INTERNACIONAL	39 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	

34 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE MORFOLINA

35 SOLICITANTE (S)
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Imperial Chemical House, Millbank, Londres, SW1P 3JF, Inglaterra.

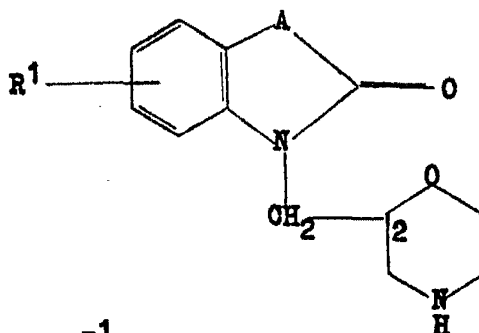
36 INVENTOR (ES)
ROY FREDERICK MAISEY

38 TITULAR (ES)

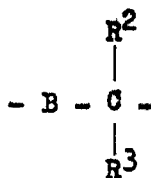
39 REPRESENTANTE
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

**POOR
QUALITY**

Este invento se refiere a un procedimiento para obtener derivados de la morfolina que poseen propiedades antidepresoras de la fórmula

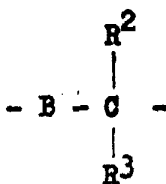


en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y A representa un átomo de oxígeno o un radical metileno, o un radical de la fórmula



en la que R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o radicales alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y B representa un átomo de oxígeno o azufre o un radical metileno o un radical alquilmetileno (-CH-alquilo) en el que el grupo alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono, y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

Se observará que el compuesto obtenido por el procedimiento del invento contiene por lo menos un átomo de carbono asimétrico, el indicado con 2 en la fórmula (I) y además, cuando A representa un radical de la fórmula



5

en la que R^2 y R^3 son diferentes, el átomo de carbono al cual están fijados es también asimétrico. La forma racémica del compuesto de la fórmula (I) puede por consiguiente resolverse en 2 ó 4 formas enantioméricas ópticamente activas.

10

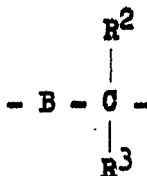
Un valor particular para R^1 cuando es un átomo de halógeno es un átomo de cloro o bromo.

Los siguientes son grupos particulares de compuestos obtenidos por el procedimiento del invento comprendidos en la definición anterior:

15

Aquellos en los que R^1 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y A representa un radical de la fórmula

20

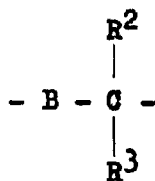


25

en la que R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o radicales alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y B representa un átomo de oxígeno o azufre o un radical metileno;

30

Aquellos en los que R^1 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y A representa un radical de la fórmula

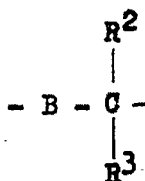


5

en la que R^2 y R^3 representan átomos de hidrógeno y B representa un átomo de oxígeno o azufre o un radical metileno;

Aquéllos en los que R^1 representa un átomo de hidrógeno o cloro o un radical metilo; metoxi o n-propoxi y A representa un átomo de oxígeno o un radical metileno, o un radical de la fórmula

10



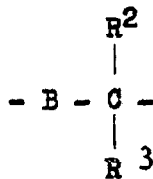
15

en la que R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o radicales metilo y B representa un átomo de oxígeno o azufre, o un radical metileno o metilmetileno ($-\underset{|}{\text{C}}\text{HCH}_3$);

20

Aquéllos en los que R^1 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y A representa un radical de la fórmula

25

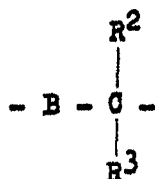


en la que R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o radicales alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y B representa un átomo de oxígeno o un

30

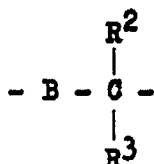
radical metileno o alquilmetileno (CH-alquilo) en el que el grupo alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono;

5 Aquellos en los que R¹ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y A representa un radical de la fórmula



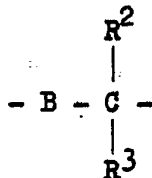
10 en la que R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o radicales alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y B representa un átomo de oxígeno o un radical metileno;

15 Aquellos en los que R¹ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y A representa un radical de la fórmula



20 en la que R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o radicales alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y B representa un átomo de oxígeno;

25 Aquellos en los que R¹ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y A representa un radical de la fórmula



5

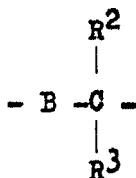
en la que R^2 y R^3 representan átomos de hidrógeno y B representa un átomo de oxígeno o un radical metileno;

10

Aquéllos en los que R^1 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y A representa un radical de la fórmula en la que R^2 y R^3 representan átomos de hidrógeno y B representa un átomo de oxígeno;

15

Aquéllos en los que R^1 representa un átomo de hidrógeno o cloro o un radical metilo, metoxi o n-propoxi y A representa un radical de la fórmula



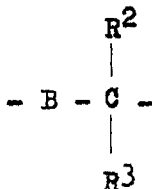
20

en la que R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o radicales metilo y B representa un átomo de oxígeno o un radical metileno o metilmetileno ($-CHCH_3$)

25

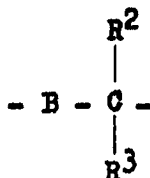
Aquéllos en los que R^1 representa un átomo de hidrógeno o cloro o un radical metoxi o metilo y A representa un radical de la fórmula

30



en la que R² y R³ representan átomos de hidrógeno y B representa un átomo de oxígeno o un radical metileno;

Aquellos en los que R¹ representa un átomo de hidrógeno o cloro o un radical metoxi o metilo y A representa un radical de la fórmula



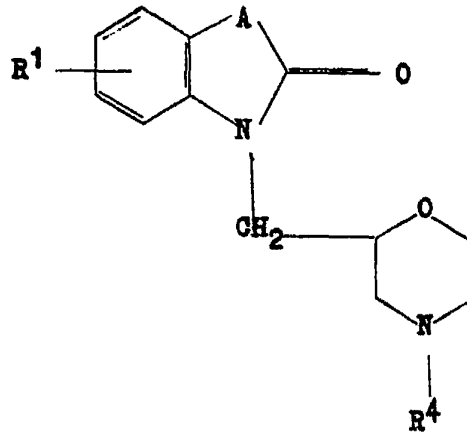
en la que R² y R³ representan átomos de hidrógeno y B representa un átomo de oxígeno.

En los Ejemplos se describen compuestos particulares obtenidos por el procedimiento del invento y entre ellos los preferidos son: 2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina y 2-(4H-2,3-dihidro-5-metil-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina y sus sales tal como se las definió antes.

Una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del derivado de morfolina es, por ejemplo, un hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato o sulfato, o un citrato, acetato, maleato u oxalato.

El derivado de morfolina obtenido por el procedimiento del invento puede fabricarse mediante métodos conocidos por sí mismos para fabricar compuestos químicamente análogos, por ejemplo:

(a) reemplazando con hidrógeno el radical alfa-aril-alquilo o alquilo de un compuesto de la fórmula



II

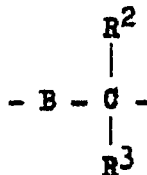
5

10

en la que R¹ y A tienen los significados antes mencionados y R⁴ es un radical alfa-aril-alquilo o alquilo. El radical alfa-aril-alquilo puede ser un radical tal de hasta 11 átomos de carbono, de preferencia el radical bencilo, y el radical alquilo puede ser un radical tal de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el radical isopropilo.

15

Cuando A es un radical de la fórmula



20

en la que B es distinto de un átomo de azufre, el radical alfa-aril-alquilo puede ser reemplazado con hidrógeno por hidrogenólisis.

25

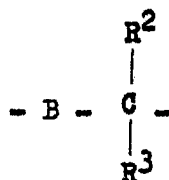
La hidrogenólisis se realiza de preferencia por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón de leña. La hidrogenólisis catalítica tiene lugar a temperatura ambiente y a la presión atmosférica, y se acelera convenientemente por la presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido clorhídrico.

30

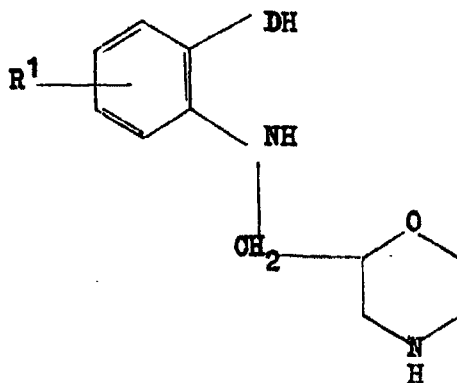
Como alternativa, el radical alfa-aril-alquilo o al-

quilo puede ser reemplazado con hidrógeno por reacción con un cloroformato de arilo o alquilo seguido por el reemplazo del grupo aril- o alquil-oxicarbonilo resultante, por hidrógeno. La reacción con el cloroformato de arilo o alquilo por ejemplo cloroformato de fenilo, etilo ó 2,2,2-tricloro-
5 etilo puede llevarse a cabo en un diluyente o solvente, por ejemplo, tolueno o cloruro de metileno. Cuando el derivado de alquiloxicarbonilo tiene por lo menos 3 átomos de carbono y es sustituido en el átomo de carbono beta del grupo alquilo por, como mínimo, un átomo de cloro o bromo, el radical alco-
10 xicarbonilo puede reemplazarse con hidrógeno por reacción con cinc, por ejemplo con cinc en presencia de un ácido diluido, por ejemplo ácido acético. Como alternativa, el derivado aril- o alquil-oxicarbonilo puede ser hidrolizado por reacción con
15 un ácido, por ejemplo, ácido bromhídrico o clorhídrico, en un solvente o diluyente como el ácido acético, etanol o agua, o una mezcla de dos cualesquiera de los mismos. Todas las reacciones anteriores pueden acelerarse o completarse mediante la aplicación de calor, por ejemplo, calentando hasta alcan-
20 zar el punto de ebullición del diluyente o solvente.

(b) para un compuesto de la fórmula (I) anterior en la que A representa un átomo de oxígeno o un radical o un radical de la fórmula

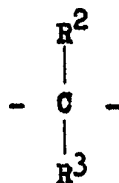


en la que B representa un átomo de oxígeno o azufre, la reac-
30 ción de un compuesto de la fórmula



III

5
10
en la que R¹ tiene el significado antes establecido y D es un átomo de oxígeno o azufre, con un ácido carboxílico de la fórmula X-E-COOH o un derivado activado del mismo, en la que X representa un radical desplazable y E puede ser una ligadura difecta o un radical de la fórmula

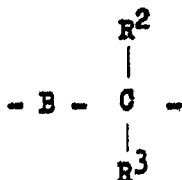


20
en la que R² y R³ tienen el significado antes establecido. X puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o bromo, o un radical metanosulfoniloxi o tolueno - p -sulfoniloxi.

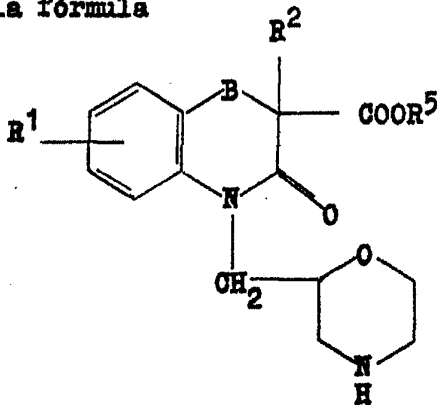
25
30
Un adecuado derivado activado del ácido carboxílico de la fórmula X-E-COOH es, por ejemplo, un éster, por ejemplo el éster etílico, un haluro ácido, por ejemplo el cloruro o bromuro ácido, o el anhídrido o un anhídrido mixto. Cuando el reaccionante es el ácido X-E-COOH o uno de sus ésteres, la reacción se cumple en condiciones básicas. El compuesto de la fórmula III, puede por ejemplo, usarse en la forma de una sal, por ejemplo una sal de sodio, y la reacción puede efectuarse en un diluyente o solvente, por ejemplo dimetil

formamida o etanol. Cuando el derivado activado del ácido X-E-COOH es un haluro ácido, el anhídrido o un anhídrido mixto, la reacción se desarrolla inicialmente en condiciones ácidas, por ejemplo a un pH inferior a 4, y luego en condiciones básicas, por ejemplo a un pH mayor que 10. La reacción puede efectuarse en un diluyente o solvente, por ejemplo acetona acuosa.

(c) para un compuesto de la fórmula (I) antes indicada en la que A representa un radical de la fórmula



en la que B representa un átomo de oxígeno o azufre y R³ representa un átomo de hidrógeno, la decarboxilación de un compuesto de la fórmula

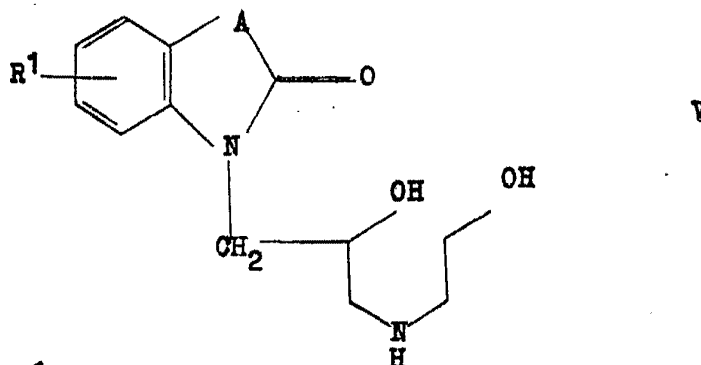


IV

en la que R¹, R² y B tienen los significados establecidos antes y R⁵ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo. R⁵ puede ser, por ejemplo, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el radical etilo. La decarboxilación puede llevarse a efecto en un diluyente o solvente, por ejemplo agua o etanol, y en caliente, por ejemplo calentando hasta el punto de ebullición del diluyente o solvente. la

reacción puede efectuarse en presencia de un ácido o una base, por ejemplo ácido clorhídrico o hidróxido de sodio.

(d) ciclización de un compuesto de la fórmula



en la que R¹ y A tienen los significados antes establecidos.

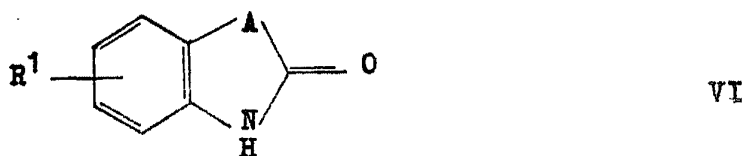
La reacción puede llevarse a cabo en un diluyente o solvente, por ejemplo xileno o agua, en presencia de un ácido, por ejemplo ácido p-toluen-sulfónico o bromhídrico, y puede acelerarse o completarse por la aplicación de calor.

15

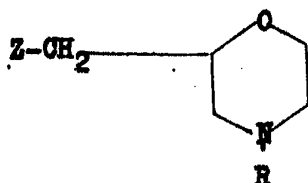
(e) para un compuesto que es un enantiómero ópticamente activo, la resolución del compuesto racémico de la fórmula (I) anterior por medios convencionales, o por el empleo de cualquiera de los procesos (a) a (d) anteriormente mencionados en los que el intermedio de la fórmula II, III, IV ó V es él mismo un isómero resuelto.

20

El material inicial de la fórmula II para su empleo en el proceso (a) puede prepararse mediante la reacción de la sal sódica de un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



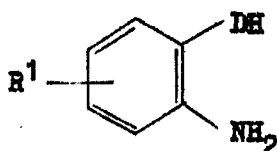
VII

5

en la que Z es un átomo de cloro o bromo o un radical p-tolueno-sulfoniloxi.

El material inicial de la fórmula (III) para emplear en el proceso (b) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula

10



VIII

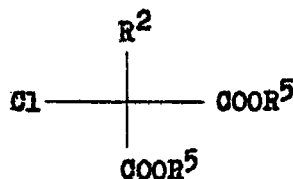
15

con un compuesto de la fórmula (VII) anterior en la que R⁴ es el radical bencilo, seguida por el reemplazo del grupo bencilo del producto hidrógeno. Esto puede lograrse por hidrogenólisis o por tratamiento con cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo seguido por la reacción del intermedio resultante con cinc en un ácido diluido.

20

El material inicial de la fórmula (IV) para emplear en el proceso (c) puede prepararse por reacción de la sal sódica del compuesto de la fórmula (III) usada en el proceso (b) con un compuesto de la fórmula

25



IX

30

5 El material inicial de la fórmula (V) para emplear en el proceso (d) puede prepararse por reacción de la sal de sodio del compuesto de la fórmula (VI) anterior con epiclohidrin, seguida por la reacción del epóxido así formado con etanolamina.

10 Los compuestos obtenidos por el procedimiento del invento poseen actividad antidepresora en los animales de sangre caliente y ello puede demostrarse por su capacidad para contrarrestar la hipotermia normalmente inducida en los ratones por la reserpina. Este efecto es el que se emplea especialmente en el arte para establecer la actividad antidepresora relativa en una serie de compuestos químicamente relacionados. Esta acción puede ser demostrada por la inversión de la hipotermia inducida por la reserpina, un "test" conocido como el "test" RHL, que describe Askew, "Life Sciences", 1.963, 2, 725. El contrarresto puede demostrarse alternativamente por el antagonismo de la hipotermia de la reserpina, un "test" conocido como "test" RHH, descrito por Garattini y otros en el J. Pharm. Pharmacol., 1.962, 14, 509.

15 El "test" RHL se realiza como sigue:

20 Los ratones se mantienen en un local con temperatura constante de $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Cada individuo de los grupos de 4 ratones recibe reserpina (2 mg de base por Kg de peso corporal, administrado por vía subcutánea, como acetato). Diecisiete horas más tarde, se registra la temperatura esofágica (T_0) de cada ratón por medio de una sonda oralmente insertada que está conectada a un termómetro eléctrico graduado en grados centígrados y que proporciona lecturas aproximadas a $0,1^{\circ}\text{C}$. Inmediatamente después de la toma de la temperatura, se administra el compuesto de prueba o imipramina a los ra-

25

30

tones por vía oral; cada ratón de un grupo de 4 recibe la misma sustancia, y se toman nuevamente las temperaturas esofágicas (T_4) después de 4 horas. El compuesto de prueba se dosifica según diluciones convenientes, por ejemplo 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 mg/Kg. Se emplea imipramina como control. Con un elevado número de ensayo se comprobó que 3 mg/Kg de imipramina producen un aumento promedio de temperatura de 3°C en un ratón tratado con reserpina. Con 1mg/Kg produce un aumento promedio de $1,7^{\circ}\text{C}$. Un compuesto de prueba que con cierto nivel de dosis origina un aumento de temperatura igual o mayor que el causado por 1 mg/Kg de imipramina sobre un grupo diferente de ratones el mismo día, se considera como "activo" a esa dosis.

El "test" RHH se efectúa del modo siguiente:

Los ratones se mantienen en un local con temperatura uniforme de $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$. La temperatura esofágica de cada ratón de un grupo de 6 se toma por medio de una sonda insertada oralmente y que está conectada con un termómetro eléctrico graduado en grados centígrados y que proporciona lecturas aproximadas en $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$. Inmediatamente después de haber tomado la temperatura, los ratones reciben oralmente el compuesto de prueba o soluciones salinas (controles). Una hora después se toman nuevamente las temperaturas (T_0) y los ratones son tratados con reserpina (2 mg de base por Kg de peso corporal, administrados por vía endovenosa, como acetato). Se toman nuevamente las temperaturas a 1, 2 y 4 horas después de la inyección de reserpina (T_1 , T_2 y T_4 , respectivamente). El efecto del compuesto de prueba se calcula partiendo de la disminución acumulativa media de la temperatura, T_D , comparada con la de los controles que sólo recibieron reser-

pina, T_R , calculada según la ecuación siguiente:

$$T_D \text{ ó } R = 3T_0 - (T_1 + T_2 + T_4)$$

5 ED_6 es el nivel de la dosis de droga que produce una disminución acumulativa de temperatura (T_D) inferior en $6^{\circ}C$ a la de los controles (T_R). Todos los compuestos ejemplificados en esta especificación son activos en el ensayo RHL, o tienen un ED_6 en el ensayo RHH, menor o igual que 100 mg/Kg de base libre.

10 El compuesto oxalo de 2-4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno tiene un LD_{50} en ratones, de 800 mg/Kg cuando se administra oralmente.

15 Es factible lograr una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un derivado de morfolina asociado con un diluyente o vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable.

20 La composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, una forma adecuada para administración oral o parenteral, a cuyos efectos puede ser formulada por medios conocidos en el arte en la forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles inyectables, o polvos dispersables.

25 La composición farmacéutica puede asimismo contener, además del derivado de la morfolina o una de sus sales, una o más drogas conocidas elegidas entre agentes neuroléptico-sedantes, por ejemplo clorpromacina, procloroperacina, trifluoroperacina y haloperidol; otras drogas sedantes y tranquilizantes, por ejemplo clordiazepóxido, fenobarbital y amilobarbital; agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, por ejemplo propanolol; drogas usadas en el tratamiento del

30

parkinsonismo, por ejemplo benzhexol; y otras drogas anti-depresoras, por ejemplo imipramina, desipramina, amitriptilina y nortriptilina; drogas del tipo de la amfetamina; e inhibidores de la monoaminooxidasa, por ejemplo fenelolina y mebanacina.

5

Una composición farmacéutica es una adecuada para administración oral en forma de dosificación unitaria, por ejemplo tabletas y cápsulas, que contienen entre 20 y 200 mg de ingrediente activo, o una adecuada para inyección endovenosa o intramuscular, por ejemplo una solución acuosa estéril que contenga entre 0,5 y 4% en peso de ingrediente activo.

10

La composición farmacéutica será normalmente administrada al hombre para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades depresivas a una dosis tal, que cada paciente reciba una dosis oral diaria total entre 50 mg y 1 g de ingrediente activo, o una dosis endovenosa o intramuscular total entre 10 y 200 mg por día, administrando la composición 2 ó 3 veces por día.

15

20

El invento es ilustrado, pero no limitado, por los Ejemplos siguientes:

EJEMPLO 1

Una solución de oxalo de 4-bencil-2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno (10,4 g) en etanol (50 ml) y agua (100 ml) fué hidrogenada sobre paladio al 5% sobre carbón de leña (1 g) a temperatura ambiente y la presión atmosférica, hasta que fué absorbido un equivalente molar de hidrógeno. El filtrado de la mezcla y la evaporación de los solventes en el vacío dejó un residuo que se trituró con etanol, luego se agregó a una solu-

25

30

ción acuosa al 50% de hidróxido de sodio (20 ml). La extracción de la mezcla con acetato de etilo dió por resultado un aceite que fué convertido a una sal de maleato por procedimientos normales, y luego fué cristalizado separándolo de metanol para dar maleato de 2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno con punto de fusión 175-177°C.

El oxalato de 4-bencil-2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno usado como material inicial puede prepararse del modo siguiente:

Se calentó bajo reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas a 100°C, una mezcla de 4-bencil-2-tolueno-p-sulfoniloxi metilmorfolina (12,4 g) y la sal sódica preparada a partir de 4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona (5,1 g) o hidruro de sodio (0,825 g) en dimetilformamida (150 ml). La dimetilformamida fué evaporada en el vacío y el residuo fué repartido entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica produjo un aceite que fué convertido a una sal cristalina de oxalato por procedimientos normales, luego se cristalizó separándola de etanol para dar oxalato de 4-bencil-2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno con punto de fusión 165-168°C.

Ejemplo 2

Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usó como material inicial una cantidad equivalente de oxalato de 4-bencil-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinol-1-ilmetil)morfolina e hidrógeno en lugar de oxalato de 4-bencil-2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno y se obtuvo así oxalato de 2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinol-1-ilmetil)morfolina e hidrógeno con punto de fusión 170-175°C, triturando con acetato de etilo.

El oxalato de 4-bencil-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinol-1-il-metil)morfolina e hidrógeno usado como material inicial, puede prepararse repitiendo la segunda parte del Ejemplo-1, usando una cantidad equivalente de 1,2,3,4-tetrahidro-2-oxo-quinolina como material inicial, en lugar de 4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona.

Ejemplo 3

Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usó como material inicial una cantidad equivalente de oxalato de 4-bencil-2-(H-2,3-dihidro-2,2-dimetil-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno en lugar de 4-bencil-2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno oxalato, y de ese modo se obtuvo oxalato de 2-(4H-2,3-dihidro-2,2-dimetil-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno con punto de fusión 187-190°C, mediante recristalización separándolo de etanol.

El oxalato de 4-bencil-2-(4H-2,3-dihidro-2,2-dimetil-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno usado como material inicial puede prepararse repitiendo la segunda parte del Ejemplo 1, empleando una cantidad equivalente de 4H-2,3-dihidro-2,2-dimetil-1,4-benzoxazin-3-ona como material inicial, en lugar de 4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona. Se obtuvo así oxalato de 4-bencil-2-(4H-2,3-dihidro-2,2-dimetil-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno con punto de fusión 165-175°C, por recristalización con separación de etanol.

Ejemplo 4

Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usó como material inicial el isómero (2S) del oxalato de 4-bencil-2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-

ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno en lugar del correspondiente compuesto racémico. La sal de maleato del producto se obtuvo por procedimientos normales y luego fué cristalizado separándolo de etanol para dar maleato de (2S)-2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno con punto de fusión 150-152°C, $(\alpha)_D^{25} - 5,8^\circ$ (c, 1 en metanol).

Análogamente, usando el isómero (2R)- del 4-bencil-2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina, se obtuvo maleato de (2R)-2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno con punto de fusión 150-151°C, $(\alpha)_D^{25} + 6,0^\circ$ (c, 1 en metanol).

Los isómeros (2S)- y (2R)- del 4-bencil-2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina pueden obtenerse mediante reacción de los isómeros (2S)- y (2R)-, respectivamente, del 4-bencil-2-tolueno-p-sulfoniloximetilmorfolina, con 4H-2,3dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona, de modo similar al descrito en la segunda parte del Ejemplo 1. Los productos se obtuvieron como oxalatos gomosos que fueron empleados sin purificación adicional.

Los isómeros (2S)- y (2R)- del 4-bencil-2-tolueno-p-sulfoniloximetilmorfolina pueden obtenerse del modo siguiente:

A una solución de 4-bencil-2-(tolueno-p-sulfoniloximetil)morfolina (18,1 g) en metanol (100 ml) se agregó una solución de ácido (+)-p-tolueno-sulfonilglutámico (16,0 g) en metanol (50 ml) y la mezcla se dejó cristalizar durante doce horas. La mezcla fué filtrada, el filtrado se separó, y los sólidos (18,3 g) fueron recristalizados con separación de metanol (150 ml) para obtener la sal del ácido (+)-p-tolueno-sulfonilglutámico de (2S)-4-bencil-2-(p-tolueno-sul-

foniloximetil)morfolina (14,0 g), con punto de fusión 184°C. Esta sal se agitó con una mezcla de hidróxido de sodio 2N y éter. Se separó la capa de éter, se desecó y el éter se destiló dando (2S)-4-bencil-2-(p-tolueno-sulfoniloximetil)morfolina ópticamente pura, como un aceite, con la que se preparó el hidroxloruro, con punto de fusión 150°C, $(\alpha)_D^{25} + 19,4^\circ$ (c, 5 en metanol).

El filtrado que había sido separado fué concentrado por evaporación en el vacío y se obtuvo de ese modo (2R)-4-bencil-2-p-tolueno-sulfoniloximetil)morfolina residual, como sal del ácido (+)-p-tolueno-sulfonilglutámico. Esta sal se agitó con una mezcla de hidróxido de sodio 2N y éter, y la capa de éter fué separada, secada y evaporada para dar la base correspondiente. El hidrocioruro de esta base se obtuvo por procedimientos normales y fué cristalizado separándolo de acetona para dar hidrocioruro de (2R)-4-bencil-2-(p-tolueno-sulfoniloximetil)morfolina punto de fusión 150°C, $(\alpha)_D^{25} - 19,4^\circ$ (c, 5 en metanol).

Ejemplo 5

Se agregó ácido bromhídrico concentrado (20 ml) a una solución de 2-(8-cloro-4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)-4-fenoxicarbonilmorfolina (5,27 g) en ácido acético (20 ml) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de la reacción fué diluida con agua (40 ml), se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (peso/volumen) para llevar el pH a 11, y luego se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto produjo un aceite que fué convertido a una sal de maleato por procedimientos normales. La sal fué cristalizada para dar maleato de 2-(8-cloro-4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-

ilmetil)morfolina e hidrógeno con punto de fusión 152-155°C.

La 2-(8-cloro-4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)-4-fenoxicarbonilmorfolina usada como material inicial puede prepararse de la manera siguiente:

5 Se agitó una solución de 6-cloro-2-nitrofenol (1,7 g) y cloroacetato de etilo (2,1 ml) en dimetilformamida (12 ml) con carbonato de potasio, (1,5 g) a 75-80°C, durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua (120 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). La capa orgánica, mediante evaporación
10 dió por producto el éster etílico del ácido 6-cloro-2-nitrofenoxiacético como un aceite amarillo.

Una solución del éster etílico del ácido 6-cloro-2-nitrofenoxiacético (14,6 g) en ácido acético glacial (120 ml) y agua (80 ml) fué tratada con polvo de hierro (7,0 g) por
15 partes, y la mezcla se calentó bajo reflujo y con agitación, durante 1,5 horas. El filtrado de la mezcla y la evaporación de los solventes en el vacío produjo un residuo que fué repartido entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica evaporada dió como producto un sólido que,
20 cristalizado separándolo de tolueno, dió 6-cloro-4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona, punto de fusión 223-226°C (tubo sellado).

El proceso descrito en la segunda parte del Ejemplo 1 se repitió empleando una cantidad equivalente de 8-cloro-4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona como material inicial, en lugar de 4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona, obteniéndose de este modo oxalato de 4-bencil-2-(8-cloro-4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno
25 con punto de fusión 170-173°C, después de recristalización separándolo de etanol. Se disolvió 4-bencil-2(8-cloro-4H-

30

2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina (5,83 g) en cloruro de metileno (100 ml) y la solución se calentó bajo reflujo con cloroformato de fenilo (2,19 ml) durante 5 horas. El solvente se evaporó en el vacío y el aceite residual se trituró con éter seco (100 ml). De este modo se obtuvo 2-(8-cloro-4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)-4-fenoxicarbonilmorfolina, punto de fusión 134-135°C.

Ejemplo 6

Se añadió polvo de cinc (1,0 g) a una solución de 2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzotiazin-3-ona-4-ilmetil)-4-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)morfolina (4,6 g) en una mezcla de metanol (100 ml) con ácido acético (1 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de la reacción fué filtrada y el sólido residual se extrajo con metanol en ebullición. El extracto y el filtrado se combinaron y los solventes se evaporaron en el vacío. El aceite residual fué convertido en una sal de maleato por procedimientos normales. La sal fué cristalizada separándola de etanol para dar maleato de 2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzotiazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno, punto de fusión 168-172°C.

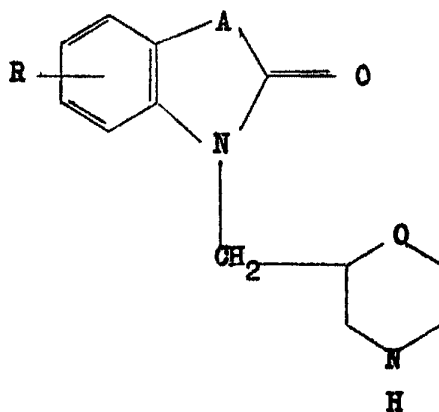
La 2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzotiazin-3-ona-4-ilmetil)-4-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)morfolina usada como material inicial puede prepararse como sigue:

Se repitió el proceso descrito en la segunda parte del Ejemplo 1 usando una cantidad equivalente de 4H-2,3-dihidro-1,4-benzotiazin-3-ona como material inicial, en lugar de 4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona, obteniéndose así oxalato de 4-bencil-2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzotiazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno con punto de fusión 148-153°C, mediante recristalización con separación de etanol.

Se calentó bajo reflujo durante 1 hora una mezcla de 4-bencil-2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzotiazin-3-ona-4-ilmetil) morfolina (3,6 g), cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo (1,54 ml) y cloruro de metileno (100 ml), y el cloruro de metileno fué evaporado en el vacío. El aceite residual fué disuelto en acetato de etilo y la solución se lavó con ácido clorhídrico 1N, luego con solución acuosa 1N de carbonato de sodio y finalmente con agua. La solución se desecó, el solvente se evaporó y el aceite residual se cromatografió sobre gel de sílice (60 g) en cloroformo (400 ml). La columna se levigó con éter para dar 2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzotiazin-3-ona-4-ilmetil)-4-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)morfolina, como un aceite amarillo pálido, caracterizado por la absorción infrarroja a 1715 y 1670 cm^{-1} .

Ejemplo 7

El proceso descrito en el Ejemplo 1 se repitió, usando una cantidad equivalente de 4-bencilmorfolina apropiadamente sustituida como material inicial, en lugar de oxalato de 4-bencil-2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno y se obtuvieron así los siguientes compuestos:



5

10

15

20

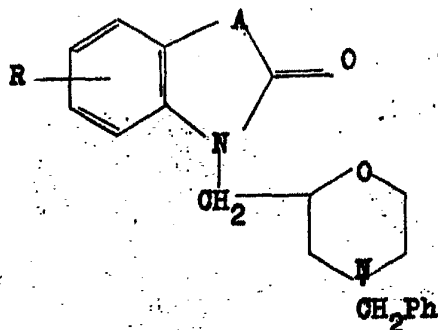
25

30

A	R	Sal	Punto fusión (°C)	Solvente de re-cristalización
-O-CH ₂ -	5-CH ₃	hidrógeno maleato	105-109	metano
-O-CH ₂ -	6-CH ₃ O	hidrógeno maleato	155-158	etanol
-O-CH ₂ -	6-n-C ₃ H ₇ O	hidrógeno maleato	107-113	etanol
-O-CH ₂ -	7-CH ₃	hidrógeno maleato	172-175	etanol
-CH(CH ₃)CH ₂	H	hidrógeno maleato	158-161(+)	etanol
-CH ₂ -	H	hidrógeno maleato	161-163	metanol
-O-	H	hidrógeno maleato	245 (desc.)	metanol acuoso

(+) mezcla 1:1 de diastereoisómeros

Las 4-bencilmorfolinas sustituidas usadas como materiales iniciales pueden prepararse repitiendo el proceso descrito en la segunda parte del Ejemplo 1 usando una cantidad equivalente de la amida cíclica adecuada como material inicial, en lugar de 4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona. De este modo se prepararon los compuestos siguientes:



20

25

30

A	R	Sal	Punto fución (°C)	Solvente de re-cristalización
-O-CH ₂ -	5-CH ₃	hidrógeno oxalato	aceite	-
-O-CH ₂ -	6-CH ₃ O	hidrógeno oxalato	141-145	acetona
-O-CH ₂ -	6-n-C ₃ H ₇ O	hidrógeno oxalato	159-163	etanol
-O-CH ₂ -	7-CH ₃	hidrógeno oxalato	176-179	etanol
-OH(CH ₃)CH ₂ -	H	hidrógeno oxalato	63-70	-
-CH ₂ -	H	hidrógeno oxalato	125-132	etanol
-O-	H	hidrógeno oxalato	aceite	6

20

La 4H-2,3-dihidro-6-n-propoxi-1,4-benzoxazin-3-ona usada como material inicial puede obtenerse repitiendo el proceso descrito en Neth. Appl. 6, 511, 624 ("Chemical Abstracts" 1966, 65, 656) para la preparación del derivado 6-metoxi correspondiente. Se obtuvo así 4H-2,3-dihidro-6-n-propoxi-1,4-benzoxazin-3-ona, con punto de fusión 101,5-103,5°C mediante recristalización con separación de ciclohexano.

25

Ejemplo 8

Se agregó hidruro de sodio (dispersión en aceite al 80% en peso, 0,33 g) a una solución de la sal del ácido p-tolueno-sulfónico de 2-(2-hidroxianilino)metil) morfolina (1,9 g) en dimetilformamida (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 1 hora a 18°C, se

30

agregó cloroacetato etílico (0,64 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 18°C. Se extrajo del producto de la reacción la dimetilformamida, por evaporación en el vacío, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se desecó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en el vacío. El aceite residual así obtenido fué convertido a una sal de oxalato por procedimientos normales y de ese modo se obtuvo oxalato de 2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-on-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno con punto de fusión 205-208°C por recristalización con separación de metanol. La sal de 2-(2-hidroxianilinoetil)morfolina del ácido p-tolueno-sulfónico puede prepararse del siguiente modo:

Se calentó a 200°C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno una mezcla de p-aminofenol (15g) y 4-bencil-2-(p-tolueno-sulfoniloetil)morfolina (30 g). El producto de la reacción fué cristalizado separándolo de etanol para dar 4-bencil-2-(2-hidroxianilinoetil)morfolina como sal del ácido p-tolueno-sulfónico, con punto de fusión 188-190°C, que fué hidrogenado en etanol a la presión atmosférica usando un catalizador de paladio al 10% sobre carbón. Se obtuvo así 2-(2-hidroxianilinoetil)morfolina como sal del ácido p-tolueno-sulfónico, con punto de fusión 176-178°C, por recristalización por separación de etanol.

EJEMPLO - 9

La sal de 2-(2-hidroxianilinoetil)morfolina del ácido p-tolueno-sulfónico (0,19 g) se disolvió en una mezcla de acetona (5 ml) con agua (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente y se agregaron, gota por gota y alternadamente, cloruro de cloroacetyl (0,04 ml) y solución 2N de

hidróxido de sodio, de manera tal que el pH de la solución de la reacción se mantuviera entre 3 y 4. La mezcla se agitó durante 1 hora. El pH de la solución se llevó a 10 agregando solución 2N de hidróxido de sodio y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La solución se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 30 ml). Los extractos de cloroformo se desecaron y el cloroformo se extrajo por evaporación a presión reducida. Se obtuvo así 2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina, que puede convertirse en su hidrógeno oxalato, con punto de fusión 205-208°C, por recristalización por separación de metanol/éter.

Ejemplo 10

Se calentó bajo reflujo durante 4 horas una solución de oxalato de 2-(4H-2,3-dihidro-2-etoxicarbonil-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno (0,8 g) en ácido clorhídrico 2N (30 ml).

La solución enfriada fue alcalinizada y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua, se sacó y el cloroformo se extrajo por evaporación en el vacío. Se obtuvo así 2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina que proporcionó el hidrógeno maleato, con punto de fusión 175-177°C, por recristalización por metanol, por procedimientos normales.

La 2-(4H-2,3-dihidro-2-etoxicarbonil-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina usada como material inicial puede prepararse del siguiente modo:

Se disolvió en dimetilformamida (50 ml) la sal de 2-(2-hidroxianilinoetil)morfolina del ácido p-toluenosulfónico (1,9 g). Se agregó hidruro de sodio (dispersión en aceite al 80% en peso, 0,3 g) a la solución, y la mezcla

se agitó durante 1 hora a 18°C, en atmósfera de nitrógeno, se enfrió hasta 5°C y se agregó cloromalonato de distilo (0,89 ml). La mezcla se agitó a 10°C durante 1 hora, luego a 18°C durante 48 horas, y luego se vertió sobre una mezcla de hielo y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo el acetato de etilo por evaporación en el vacío. El aceite residual se cromatografió sobre silicato de magnesio en una mezcla 1:1 en volumen de etanol y acetato de etilo, obteniéndose así 2-(4H-2,3-dihidro-2-etoxycarbonil-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina como un aceite que se empleo sin purificación adicional.

Ejemplo 11

Una mezcla de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)-propil-4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona (26,6 g) con ácido p-tolueno-sulfónico (41,6 g) en xileno (100 ml) se calentó bajo reflujo durante 3 horas, recogiendo el agua formada en un aparato Dean & Stark. La mezcla se enfrió a 60°C y se agregó agua (50 ml) seguida de hidróxido de sodio 19N (18 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo (100, 50 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo y xileno se evaporaron a sequedad y el residuo se convirtió a una sal de maleato por procedimientos normales para dar maleato de 2-(4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina e hidrógeno con punto de fusión 175-176°C, con recristalización en etanol.

La ciclización anterior fue realizada también refluendo el material inicial en ácido bromhídrico al 48% en peso/volumen. La 4-(2-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)propil)-4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona usada como material inicial puede obtenerse de la manera siguiente:

Se agregó agua destilada (100 ml) a una suspensión de 4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona (149 g) en epíclorhidrina (400 ml). La mezcla se agitó y calentó a 50°C y durante 1 hora se agregó por gotas hidróxido de sodio acuoso 4,2N (250 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos más, luego se enfrió a 20°C y se dejó en reposo. La capa orgánica inferior fue separada y lavada con agua (250 ml). El exceso de epíclorhidrina se eliminó por evaporación bajo una presión de 14 mm (temperatura máxima 70°C). Luego se agregó agua (200 ml) a la mezcla de la reacción; más tarde se extrajo el agua por evaporación a 14 mm de presión (temperatura máxima 70°C). Se obtuvo así el epóxido crudo como aceite transparente viscoso que fue empleado sin purificación adicional.

Al epóxido crudovigorosamente agitado a 20°C (200,3 g) se agregó rápidamente una mezcla de etanolamina (480 ml) y agua (120 ml) que tenía una temperatura de 24°C. Después de 17 minutos la mezcla de reacción alcanzó una temperatura estable de 57°C. La agitación prosiguió por otros 13 minutos, permitiéndose que la mezcla de reacción se enfriara a 45°C. El exceso de agua y de etanolamina se eliminó por destilación bajo una presión de 14 mm y a una temperatura máxima de 100°C. Se agregó xileno (250 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo toda la etanolamina residual mediante la destilación del azeótropo xileno/etanolamina. El residuo fue enfriado y recristalizado con metil isobutil cetona para dar 4-(2-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)propil)-4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona, punto de fusión 109,5-110°C.

Ejemplo 12

Se repite el proceso descrito en el ejemplo 1 usando

una cantidad equivalente de hidrógenooxalato de 4-bencil-2-(4H-2,3-dihidro-5-metoxi-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina como material de partida en lugar de hidrógenooxalato de 4-bencil-2-(4H-2,3-dihidro-5-metil-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina. La sal hidrogenomaleato del producto se obtiene por procedimientos normales y se recristaliza entonces en etanol para dar hidrogenomaleato de 2-(4H-2,3-dihidro-5-metoxi-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina, p.f. 165-168°C.

El hidrógenooxalato de 4-bencil-2-(4H-2,3-dihidro-5-metoxi-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina usado como material de partida puede prepararse como sigue:

Se agita a reflujo durante 2 horas, una solución de 3-metoxi-2-nitrofenol (9,1 g) y cloroacetato de etilo (11,6 ml) en acetona (150 ml) con carbonato de potasio (8,2 g). La mezcla caliente se filtra para separar el material inorgánico insoluble. El filtrado se evapora in vacuo y el residuo se recristaliza en etanol para dar éster etílico de ácido 3-metoxi-2-nitrofenoxiacético, p.f. 83-84,5°C.

Una solución de éster etílico de ácido 3-metoxi-2-nitrofenoxiacético (12,3 g) en etanol (250 ml) se hidrogena a 2 atmosferas sobre 10% p/p de paladio sobre carbón vegetal, a 60°C, durante 4 horas. La filtración de la mezcla y evaporación del disolvente in vacuo a bajo volúmen, proporciona 4H-2,3-dihidro-5-metoxi-1,4-benzoxazin-3-ona, p.f. 165-167°C.

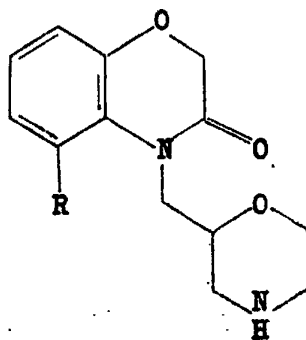
Se repite el proceso descrito en la segunda parte del ejemplo 1 usando una cantidad equivalente de 4H-2,3-dihidro-5-metoxi-1,4-benzoxazin-3-ona en lugar de 4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona y una cantidad equivalente de 4-bencil-2-yodometilmorfolina en lugar de 4-bencil-2-tolueno-p-sulfoniloximetilmorfolina. De este modo se obtiene hidrógenooxalato

de 4-bencil-2-(4H-2,3-dihidro-5-metoxi-1,4-benzoxazin-3-ona-4-ilmetil)morfolina, p.f. 169,5-171,5°C tras la recristalización en etanol.

Ejemplo 13

5 Se repite el proceso descrito en el ejemplo 12 usando una cantidad equivalente del material de partida adecuado y de este modo se obtiene los siguientes compuestos despues de la recristalización en etanol:

10



15

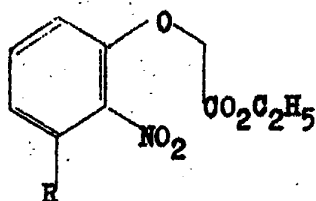
R	sal	p.f. (°C.)
CH ₃ O	hydrogenomaleato	165-168
Cl	hydrogenomaleato	132-137
F	hydrogenomaleato	146-148

20

Los materiales de partida usados en el proceso anterior pueden obtenerse como sigue:

25

Un equivalente del nitrofenol adecuadamente sustituido se calienta bajo reflujo en acetona durante 2 horas con 1,2 equivalentes de cloroacetato de etilo y un equivalente de carbonato de potasio. La mezcla caliente se filtra, se evapora el filtrado y el residuo se recristaliza en etanol para dar los siguientes compuestos:



5

R	p.f. (°C.)
Cl	71-72
F	39-42
Meo	83-84.5

10

15

20

Una solución de éster etílico de ácido 3-cloro-2-nitrofenoxi-acético (14 g) en ácido acético glacial (120 ml) y agua (80 ml), se trata con polvo de hierro (7 g) en porciones y la mezcla se calienta bajo reflujo con agitación durante 1,5 horas. La filtración de la mezcla y la evaporación de los disolventes in vacuo proporciona un residuo que se distribuye entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica proporciona tras la evaporación un sólido que se recristaliza en etanol, para dar 5-cloro-4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona, p.f. 154-155°C.

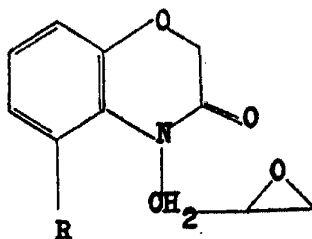
25

30

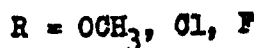
Una mezcla de éster etílico de ácido 3-fluor-2-nitrofenoxiacético (20 g), polvo de hierro (30 g) y cloruro férrico (0,3 g) en agua (30 ml), se agita a 100°C, durante 1,5 horas, y el residuo se extrae con acetato de etilo caliente (3 x 50 ml). La filtración de los extractos y la evaporación del disolvente in vacuo proporciona 5-fluor-4H-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona, p.f. 175-177°C (tubo sellado) después de la recristalización en tolueno.

Se repite el proceso descrito en la segunda parte del ejemplo 11, usando una cantidad equivalente del material de partida adecuado y se preparan los siguientes compuestos los cuales se emplean sin ulterior purificación:

5

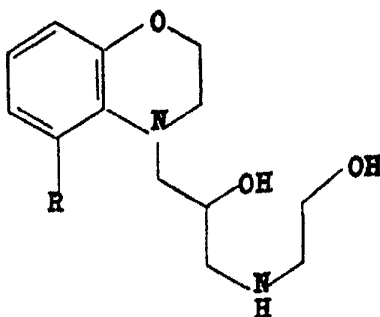


10



Se repite el proceso descrito en la tercera parte del ejemplo 11 usando una cantidad equivalente de los anteriores epóxidos, con lo que se obtienen los siguientes compuestos

15



20

25

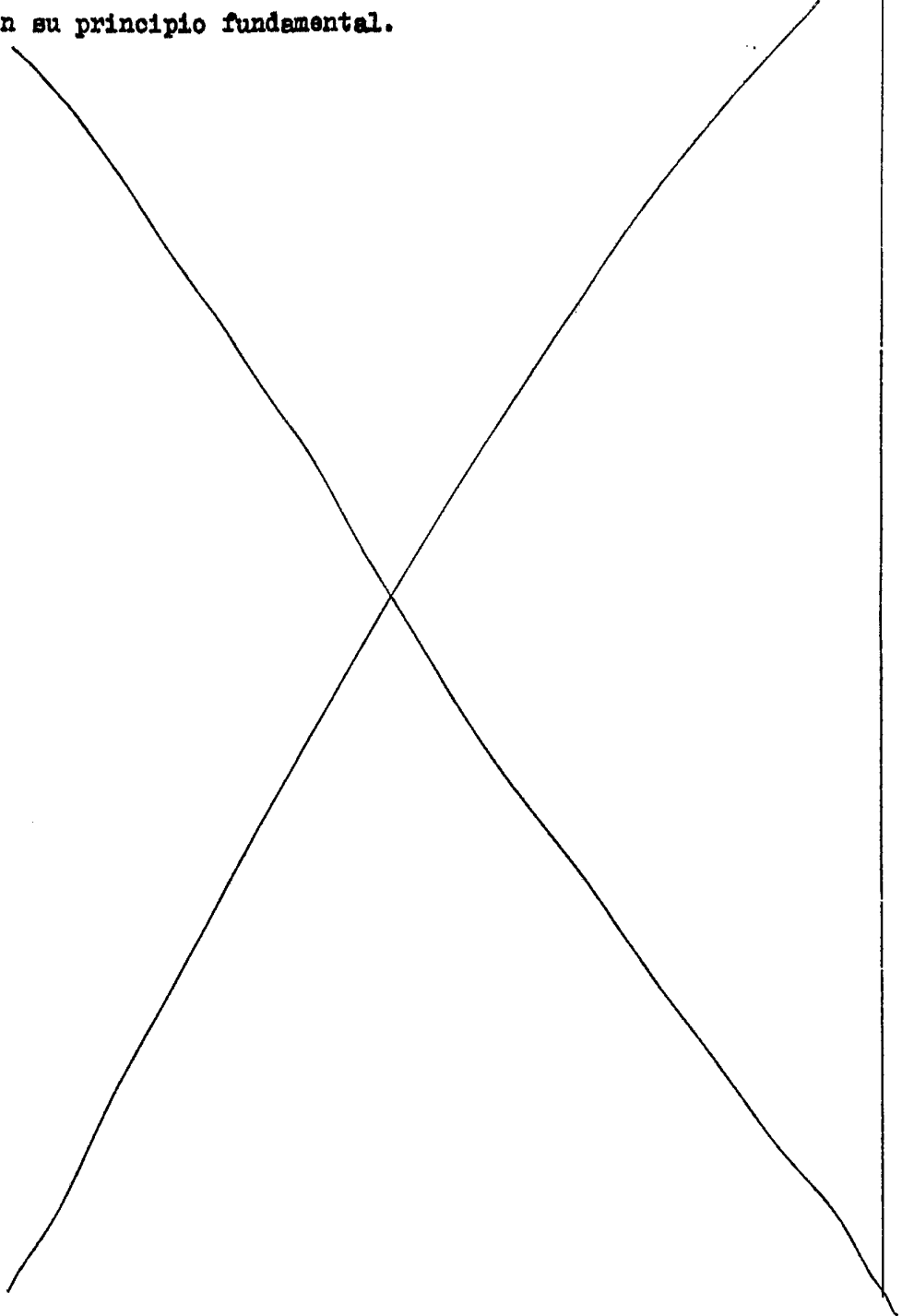
R	p.f. (°C.)	Disolvente de recristalización
OCH ₃	⊗	-
Cl	⊗	-
F	102,5-105,5	acetona

30

⊗ obtenidos como aceites y usados sin ulterior purificación.

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.

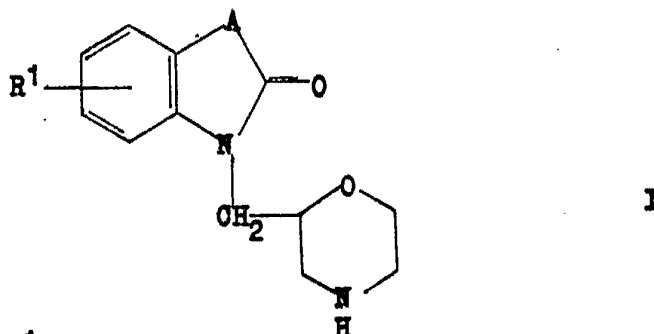
5



REIVINDICACIONES

1-. Procedimiento para la preparación de derivados de morfolina, de fórmula:

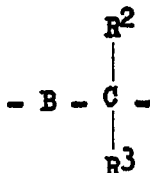
5



10

en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y A representa a átomo de oxígeno o un radical metilo, o un radical de fórmula:

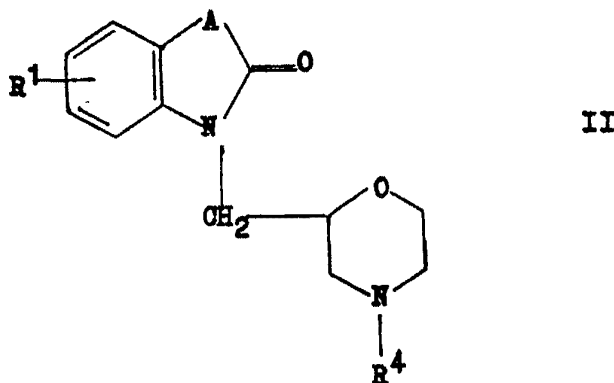
15



20

en la que R² y R³, iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o radicales alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y B representa un átomo de oxígeno o azufre o un radical metileno o un radical alquilmetileno (-CH-alquilo) en el que el grupo alquilo es de 1 a 3 átomos de carbono, y las sales de adición de ácido de estos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende (a) reemplazar el radical -arilalquilo o alquilo por hidrógeno en un compuesto de fórmula:

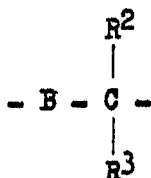
25



30

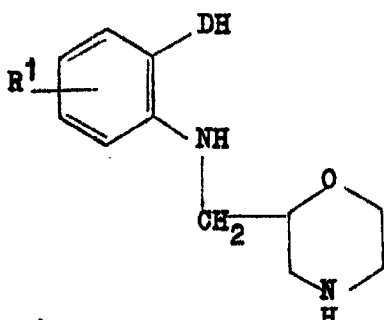
en la que R¹ y A tienen los significados arriba detallados y R⁴ es un radical -arilalquilo o alquilo; (b) para un compuesto en el que A representa un átomo de oxígeno o un radical de fórmula:

5



en la que B representa un átomo de oxígeno o azufre, hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

10

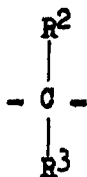


III

15

en la que R¹ tiene el significado arriba detallado y D es un átomo de oxígeno o azufre, con un ácido carboxílico de fórmula X-E-COOH, o un derivado activo de este, en la que X representa un radical desplazable y E es bien un enlace directo o bien un radical de fórmula:

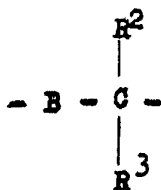
20



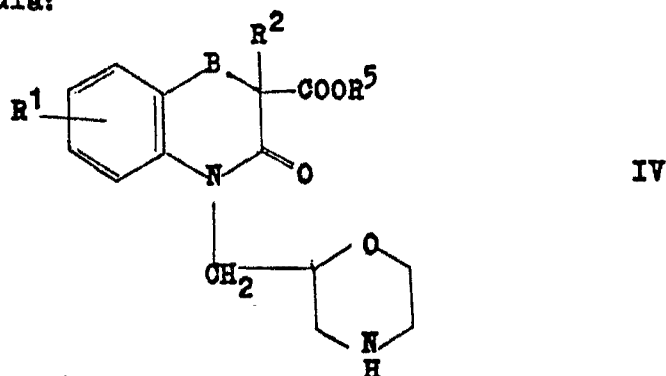
25

en la que R² y R³ tienen los significados arriba detallados; (c) para un compuesto en el que A representa un radical de fórmula:

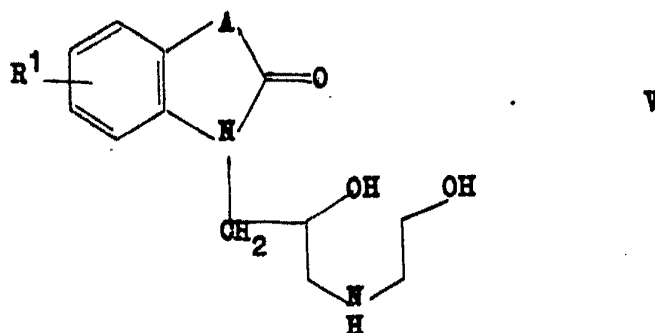
30



en la que B representa un átomo de azufre o de oxígeno y R³ representa un átomo de hidrógeno, descarboxilar un compuesto de fórmula:



10 en la que R¹, R² y B tienen los significados arriba detallados y R⁵ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo; (d) ciclización de un compuesto de fórmula:



20 en la que R¹ y A tienen los significados arriba detallados; o (e) para un compuesto que es un enantiómero ópticamente activo, resolución del compuesto racémico de la fórmula I detallada anteriormente por medios convencionales, o por utilización de cualquiera de los procedimientos (a) a (b) en el que el intermedio de la fórmula II, III, IV, o V es en sí un isómero resuelto.

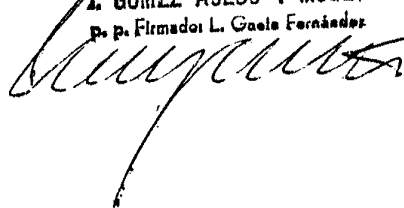
25 2.- Procedimiento para la preparación de derivados de morfolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 38 hojas, escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, 10 de Mayo 1976

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

L. GOMEZ ACEBO Y COMPA
P. p. Firmado: L. Gomez Fernandez



5

