

Int. Cl. C07D // A61K

PATENTE DE INVENCION

Ref. ICI CASE PH. 26981-SPAIN

437505

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA
MORFOLINA.

=====

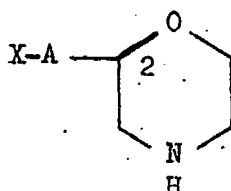
Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad
británica, residente en Imperial Chemical House, Mill-
bank, London, S.W.1., Inglaterra.

=====

El presente invento se refiere a un procedi-
miento para la obtención de derivados de morfina que
poseen propiedades psicotrópicas.

Conforme al invento se proporciona un deriva
do de morfina de la fórmula:

5



I

5 en donde A significa un radical etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) ó vinileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$) y X significa un radical fenilo que puede estar sustituido por uno ó dos sustituyentes elegidos entre átomos de halógeno, radicales alquilo y alcoxilo con 1 a 6 átomos de carbono, y radicales ariloxi con 6 a 10 átomos de carbono, hallándose por su parte los radicales ariloxi opcionalmente sustituidos por uno ó dos sustituyentes elegidos entre átomos de halógeno y radicales alquilo con 1 a 4 átomos de carbono; y las sales de adición de ácido de los mismos farmacéuticamente aceptables.

10 Se observará que el derivado de morfolina obtenido por el invento contiene un átomo de carbono asimétrico, - aquel indicado con el número 2 en la fórmula I. La forma racémica del compuesto de la fórmula I puede entonces resolverse en dos formas ópticamente activas. Debe quedar entendido que el presente invento incluye la forma racémico del compuesto de la fórmula I y cualquier forma enantiomérica ópticamente activa que posea las propiedades útiles de los compuestos aquí obtenidos, tal como se define mas adelante, -

20 siendo una cuestión de conocimiento general la manera en que puede resolverse un racemato en sus isómeros ópticamente activos y determinar las propiedades biológicas del mismo.

25 Debe también quedar entendido que cuando A es un radical vinileno, puede encontrarse bajo la forma cis ó -

trans, y que la posición del sustituyente opcional en el anillo fenílico en X queda definida de acuerdo con el sistema de numeración habitual en el cual el átomo de carbono que se encuentra directamente vinculado a A se halla numerado con 1.

5

Un valor particular para el sustituyente opcional en X es un átomo de fluor, cloro ó bromo ó un radical metilo, metoxilo, etoxilo ó fenoxilo.

10

Un valor particular para A es un radical etileno ó trans vinileno.

Los grupos particulares de compuestos obtenidos mediante el invento son los siguientes:

Aquellos en donde X lleva un solo sustituyente opcional;

15

Aquellos en donde A significa un radical etileno ó trans vinileno y X significa un radical fenilo que se encuentra insustituído ó que puede estar sustituido por un átomo de fluor, cloro ó bromo, ó un radical metilo, metoxilo ó fenoxi en la posición 2 ó en la 4;

20

Aquellos en donde A significa un radical etileno y X significa un radical fenilo que se encuentra insustituído ó que puede estar sustituido por un radical fenoxi en la posición 2 ó en donde A significa un radical trans vinileno y X significa un radical fenilo que se encuentra insustituído ó que puede estar sustituido por un átomo de cloro ó de bromo, ó un radical metilo ó fenoxi en la posición 2, ó por un radical metoxilo en la posición 4; ó en donde A significa un radical cis vinileno y X significa un radical fenilo insustituído;

25

30

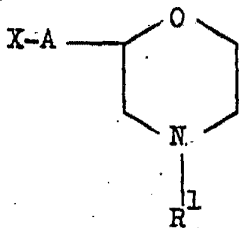
Aquellos en donde A significa un radical etileno y

X significa un radical fenilo que se encuentra sustituido por un radical metilo en la posición 2 ó por un átomo de fluoro en la posición 4.

5 Los compuestos particulares del invento se describen en los Ejemplos y de aquellos compuestos preferidos son elegidos los que presentan al sustituyente A como un radical etileno y X como un radical fenilo que se encuentra insustituido ó sustituido por un radical fenoxi en la posición 2 ó A significa un radical trans vinileno y X significa un radical fenilo que se encuentra insustituido ó lleva como sustituyente un radical etoxi en la posición 2, y las sales de los mismos tal como definido anteriormente. Estos compuestos preferidos son activos en el ensayo RHL (ver mas adelante) en dosis inferiores a los 10 mg/Kg.

15 Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable apropiada del derivado de morfolina obtenido con el invento es, por ejemplo, un hidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato ó sulfato, así como un citrato, acetato, maleato u oxalato.

20 El procedimiento para la obtención de derivados de morfolina, por ejemplo, un proceso en donde X y A tienen los significados expresados anteriormente, se caracteriza por:
(a) reemplazar por hidrógeno el radical R^1 en un compuesto de la fórmula:

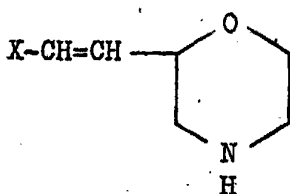


II

donde R^1 es un radical alcanóilo ó un radical alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de carbono, un radical arilo, α -arilalquilo ó arilóxicarbonilo de hasta 11 átomos de carbono, ó un radical ciano;

5

(b) para aquellos compuestos en donde A es un radical etileno, la reducción de un compuesto de la fórmula:



III

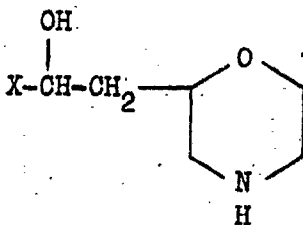
(c) para aquellos compuestos en donde A es un radical etileno,

la reducción de un compuesto de la fórmula:

con hidrógeno en la presencia de un catalizador;

10

(c) para aquellos compuestos en donde A es un radical vinílico, la deshidratación de un compuesto de la fórmula:



IV

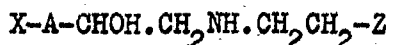
(d) para aquellos compuestos en donde A es un radical etileno,

la reacción de un compuesto de la fórmula IV con hidrógeno

en la presencia de un catalizador;

15

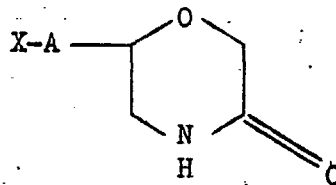
(e) la ciclación de un compuesto de la fórmula:



V

en donde Z significa un átomo de halógeno desplazable ó un radical sulfoxilo, en la presencia de una base;

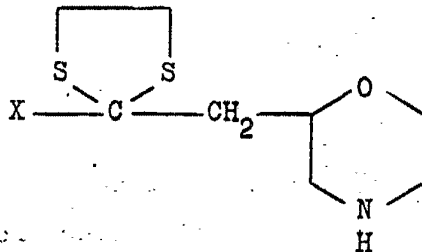
(f) la reducción de un compuesto de la fórmula:



VI

5

(g) para aquellos compuestos en donde A es un radical etileno, la desulfuración de un compuesto de la fórmula:

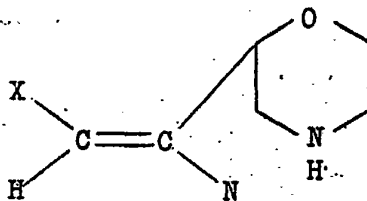


VII

10

15

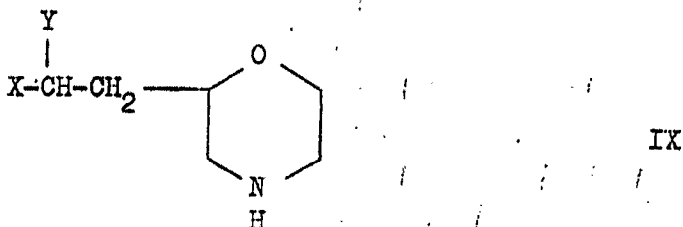
(h) para aquellos compuestos en donde A es un radical trans vinileno, la isomerización de un compuesto de la fórmula:



VIII

10

(i) para aquellos compuestos en donde A es un radical vinílico, la remoción de los elementos de hidrógeno y halógeno de un compuesto de la fórmula:



5 donde Y es un átomo de halógeno; ó

(j) para un compuesto que es un enantiómero ópticamente activo, la resolución del compuesto racémico de la fórmula I por medios convencionales, ó empleando cualquiera de los procesos (a) a (i) en donde el intermediario de las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII ó IX es en sí mismo un isómero resuelto.

10 En el proceso (a) cuando R¹ es un radical alcoxi-
lo, alcoxicarbonilo ópticamente sustituido, arilo ó ariloxi
carbonilo puede, por ejemplo, ser un radical acetilo, etoxi-
15 carbonilo, benzoilo ó fenoxicarbonilo respectivamente y pue-
de ser reemplazado por hidrógeno mediante hidrólisis con un
ácido ó una base, por ejemplo con ácido clorhídrico ó bromhí-
drico ó un hidróxido de sodio ó de potasio, en un diluyente
ó solvente tal como ácido acético, etanol ó agua ó una mez-
20 cla de cualquiera de estos dos. Cuando R¹ es un radical al-
coxicarbonilo ópticamente sustituido, por ejemplo un radi-
cal alcoxicarbonilo con por lo menos tres átomos de carbono
que se encuentra, en el átomo de carbono beta del grupo al-

quilo, sustituido por al menos un átomo de cloro ó de bromo, por ejemplo cuando R^1 es un radical 2,2,2-tricloroetoxicarbonylo, puede ser reemplazado por hidrógeno mediante reacción con zinc, por ejemplo por zinc en la presencia de un ácido diluido, tal como el ácido acético. Cuando R^1 es un radical ciano, puede ser reemplazado por hidrógeno mediante reacción con un hidruro metálico complejo, por ejemplo hidruro de aluminio litio, en un diluyente ó solvente tal como dietiléter ó tetrahidrofurano. Todas las reacciones anteriores pueden acelerarse ó completarse mediante la aplicación de calor, por ejemplo calentando hasta el punto de ebullición del diluyente ó solvente.

Quando R^1 es un radical α -arilalquilo, por ejemplo el radical bencilo, puede ser reemplazado por hidrógeno mediante hidrogenólisis. La hidrogenólisis puede llevarse a cabo por medio de hidrógeno en la presencia de un catalizador de paladio sobre carbón, a temperatura ambiente y presión atmosférica en un diluyente ó solvente tal como etanol, y puede ser acelerada por adición de un catalizador ácido, por ejemplo ácido clorhídrico.

Los procesos (b) y (d) pueden ser realizados por medio de hidrógeno en la presencia de un catalizador de paladio sobre carbón a temperatura ambiente y presión atmosférica en un diluyente ó solvente tal como etanol.

El proceso (c) puede realizarse, por ejemplo, por medio de ácido tolueno-p-sulfónico en un solvente tal como tolueno ó xileno, siendo eliminada el agua formada durante la reacción azeotrópicamente, ó con ioduro de metiltrifenoxifosfonio en triamida hexametilfosfórica como solvente.

En el proceso (e) Z puede ser, por ejemplo, un átomo

mo de cloro ó de bromo ó un radical de la fórmula OSO_2R^2 en donde R^2 significa un radical hidroxilo ó uno de los radicales alquilo inferior y arilo, por ejemplo los radicales metilo, etilo, fenilo ó p-tolilo. La base utilizada en la reacción puede ser un hidróxido de metal alcalino ó alcalinotérreo por ejemplo hidróxido de sodio, potasio ó bario. La reacción puede ser realizada en un diluyente ó solvente, tal como el agua, un alcohol, por ejemplo metanol ó etanol ó un éter, tal como éter dietílico, dimetoxietano ó tetrahydrofurano y puede llevarse a cabo a temperatura ambiente ó a una temperatura hasta el punto de ebullición del diluyente ó solvente, por ejemplo una temperatura comprendida entre 40 y 100° C.

El proceso (f) puede realizarse con un hidruro metálico complejo, por ejemplo hidruro de aluminio litio, en un diluyente ó solvente tal como éter dietílico ó tetrahydrofurano, y la reacción puede ser acelerada ó completada mediante la aplicación de calor, por ejemplo, calentando hasta el punto de ebullición del diluyente ó solvente.

El proceso (g) puede realizarse, por ejemplo, en la presencia de un catalizador tal como níquel Raney, en un diluyente ó solvente tal como tolueno ó xileno.

El proceso (h) puede ser llevado a cabo, por ejemplo, con un tiofenol tal como tiofenol ó 4-clorotiofenol en la presencia de un catalizador tal como azobisisobutironitrilo y en un diluyente ó solvente tal como tolueno ó xileno, ó con un ácido tal como ácido clorhídrico en un solvente tal como agua, y puede ser acelerado ó completado por la aplicación de calor, por ejemplo, calentando hasta el punto de ebullición del diluyente ó solvente.

El proceso (i) puede llevarse a cabo calentando con una base, por ejemplo 1,5-diazabicyclo(5.4.0)endec-5-eno, en un diluyente ó solvente tal como dimetilsulfóxido.

5 Cuando las estructuras del material de partida y el producto lo permiten, dos de los procesos anteriores pueden ser realizados simultáneamente. De tal manera, bajo condiciones de hidrogenación, los procesos (a) y (b) ó (a) y (d) pueden ser realizados conjuntamente.

10 El material de partida para ser utilizado en los procesos (a), (b) y (h) en donde A es un radical vinileno puede ser preparado, tal como se describe en el ejemplo 1, por reacción de 4-bencil-2-(tolueno-p-sulfoniloximetil)morfolina e ioduro de litio para proporcionar 4-bencil-2-iodometil morfolina. Este compuesto es hecho reaccionar entonces con
15 trimetilfosfina para rendir ioduro de 4-bencilmorfolin-2-imetil trifenil fosfonio que es subsiguientemente reaccionado con una base a fin de formar el correspondiente fosforano. Este intermediario se hace reaccionar in situ con el benzaldehído sustituido adecuado para proporcionar 4-bencil-2-(β -
20 sustituido fenilvinil)-morfolina como una mezcla de isómeros cis y trans. Estos isómeros, si es necesario, son separados por cromatografía, ó mediante cristalización fraccionada de una sal de adición de ácido, y si se lo requiere este derivado N-bencílico se utiliza para formar otros materiales de
25 partida N-sustituídos. De tal manera la reacción con un cloroformato de arilo ó de alquilo opcionalmente sustituido proporciona al correspondiente derivado fenoxi ó alcoxi-carbonilo, ó la reacción con bromuro de cianógeno proporciona el correspondiente derivado N-ciano.

30 El material de partida para utilizarse en los pro-

cesos (c) y (d) pueden ser preparados de la manera descrita en los ejemplos 17 y 18, por reacción de 4-bencil-2-(tolueno-
-p-sulfoniloximetil)morfolina con cianuro de sodio, seguido por reacción de la 4-bencil-2-cianometilmorfolina resultante
5 con un aril litio ó aril Grignard. La cetona resultante es entonces reducida al correspondiente alcohol que es obtenido bajo la forma de una mezcla de diastereoisómeros.

El material de partida para ser utilizado en el proceso (e) en donde A es un radical etilénico puede ser pre
10 parado de la manera descrita en el ejemplo 13, por reacción de una fenilpropionaldehida adecuadamente sustituida con una mezcla de ioduro de trimetiloxosulfonio e hidruro de sodio. El epóxido resultante es luego reaccionado con sulfato ácido
de 2-aminoetilo. Alternativamente, el material de partida pa
15 ra ser utilizado en el proceso (e) en donde A es un radical vinileno, puede ser preparado por ejemplo, por reacción de 1-bromo-4-fenilbut-3-ona con sulfato ácido de 2-aminoetilo, seguido por reducción del grupo cetónico al correspondiente alcohol.

20 El material de partida para ser utilizado en el proceso (f) puede prepararse de la manera descrita en el ejemplo 14, por reacción de 1,2-epoxi-4-fenilbutano con bencil-amina seguido por reacción del producto con cloruro de cloroacetilo. El derivado N-bencil-N-cloroacetilo así obtenido es
25 ciclado a la N-bencil-morfolina con metóxido de sodio y el grupo bencilo subsiguiente reemplazado por hidrógeno mediante reacción con sodio en amoníaco líquido.

El material de partida para emplearse en el proceso (g) puede ser obtenido, de la manera descrita en el ejemplo
30 19, por reacción de la 4-bencil-2-fenacilmorfolina apro-

piada con bromuro de cianógeno para proporcionar el correspondiente derivado 4-ciano, el cual es entonces hecho reaccionar con ditiol etano. El grupo ciano en el ditiocetal resultante es luego reemplazado por hidrógeno mediante reducción con hidruro de aluminio litio.

El material de partida para ser utilizado en el proceso (i) puede ser preparado, por ejemplo, mediante halogenación directa del correspondiente derivado en el cual A es un radical etilénico.

Los compuestos que se obtienen mediante el presente invento, son agentes psicotrópicos, es decir, tienen la habilidad de restituir hasta lo normal un estado mental anormal en animales de sangre caliente. Por ejemplo los compuestos de este invento presentan una actividad antidepresiva y sedante. Mediante la expresión actividad antidepresiva quiere significarse que el efecto clínico producido por los anti depresivos tricíclicos tales como la imipramina cuando se utiliza para tratar el síndrome clínico conocido como depresión.

La actividad antidepresiva se demuestra mediante la inversión de la hipotermia inducida por reserpina en los ratones, un ensayo convencional (Askew, Life Sciences, 1.963, 2, 725) utilizado en el arte para determinar las actividades antidepresivas cuantitativas y relativas en cada serie de compuestos químicamente relacionados.

La actividad sedante se demuestra por reducción de la actividad espontánea en ratones medida por la interrupción de un fotohaz, un ensayo convencional (Riley and Spinks, J. Pharm. Pharmacol., 1.958, 10, 662 - 663) utilizado en el arte para evaluar la actividad sedante, y los compuestos acti

vos en este ensayo resultan entonces útiles como sedantes, por ejemplo, para producir un efecto calmante en animales excitables ó agresivos.

5 Todos los compuestos ejemplificados en esta descripción, son activos en al menos uno de los anteriores ensayos, aún cuando no todos los compuestos son activos en ambos ensayos. Además se observa una actividad analgésica en todas las series.

10 La inversión de hipotermia producida por reserpina conocida como ensayo RHL, se realiza de la siguiente manera:

15 Se mantienen ratones a una temperatura ambiente constante de $21 \pm 1^{\circ}$ C. Cada miembro de grupos de 4 ratones es administrado con reserpina (2 mg. de base por kilogramo de peso, proporcionada subcutáneamente bajo la forma de acetato). Diecisiete horas mas tarde la temperatura de esófago (T_0) de cada ratón es registrada mediante una sonda insertada oralmente y acoplada a un termómetro eléctrico calibrado en grados Centígrados y que tiene una precisión de $0,1^{\circ}$ C. Inmediatamente después que se ha medido la temperatura, los ratones son oralmente dosificados con el compuesto bajo ensayo, ó con imipramina, cada ratón de un grupo de 4 siendo provisto con la misma sustancia, y luego se determinan nuevamente las temperaturas del esófago al cabo de 4 horas (T_4). El compuesto bajo ensayo se encuentra dosificado en diluciones seriadas, por ejemplo 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 mg/Kg. La imipramina se utiliza como control. Al cabo de un gran número de ensayos se ha encontrado que 3 mg/Kg de imipramina produce una elevación promedio en la temperatura de una laucha con reserpina de hasta 3° C. Con 1 mg/Kg produce una elevación de temperatura de $1,7^{\circ}$ C. Un compuesto bajo ensayo que

20

25

30

a un cierto nivel de dosis proporciona una elevación de la temperatura igual ó mayor que aquella dada por una dosis de 1 mg/Kg de imipramina, proporcionada a diferentes grupos de ratones en el mismo día, se considera como "activa" a esa dosis.

La medición de la reducción en la actividad espontánea de ratones, se realiza de la siguiente manera:

Grupos de 6 ratones son oralmente dosificados con el compuesto bajo ensayo y se colocan individualmente 45 minutos mas tarde en jaulas provistas con un haz fotográfico de exploración central horizontal. El número de interrupciones en el haz durante los primeros 45 minutos se registra y el porcentaje en la inhibición del movimiento con respecto a los animales de control se calcula luego. El compuesto es considerado como activo si la cantidad de movimiento de los animales dosificados queda reducida en mas de un tercio con respecto a los animales de control.

Todos los compuestos ejemplificados en esta descripción son activos en al menos uno de los dos ensayos a una dosis inferior ó por lo menos igual a los 100 mg/kg de la base libre, en tanto que no muestran a esa misma dosis signos de toxicidad.

El compuesto 2-[3-(2-fenoxifenil)etil]morfolina tiene un LD₅₀ oral en ratones de 1000 mg/Kg y el compuesto 2-[3-(2-metilfenil)etil]morfolina tiene un LD₅₀ oral en ratones de 550 mg/Kg.

Conforme a una característica ulterior del invento se proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo a un derivado de morfolina obtenido por el invento asociado con un diluyente ó portador farmacéu

ticamente aceptable.

5 La composición farmacéutica puede hallarse, por ejemplo, bajo la forma apropiada para administración oral ó parenteral, para cuyo propósito puede encontrarse formulada por medios conocidos en el arte y en la forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones ó suspensiones acuosas ú oleosas, emulsiones, soluciones ó suspensiones acuosas ú oleosas estériles inyectables ó polvos dispersables.

10 Las composiciones farmacéuticas del invento pueden también contener, además del derivado de morfolina ó sal del mismo, una ó mas drogas conocidas elegidas entre agentes neuroléptico-sedativos, por ejemplo cloropromazina, procloroperazina, trifluoroperazina y haloperidol; otras drogas sedantes y tranquilizantes, por ejemplo clorodiazepóxido, fenctarbitona y amilobarbitona; agentes bloqueantes β -adrenérgicos, 15 por ejemplo propranolol; drogas utilizadas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, benzhexol; y otras drogas antidepresivas, por ejemplo, imipramina, desipramina, amitriptilina, y nortriptilina; drogas del tipo de anfetamina; e inhibidores de monoaminooxidasa, por ejemplo fenelzina y mebanazina. 20

25 Una composición farmacéutica preferida del invento es aquella apropiada para administración oral bajo la forma de dosaje unitario, por ejemplo tabletas y cápsulas, que contienen entre 20 y 200 mg. de ingrediente activo, ó una inyección apropiada para su aplicación en forma intravenosa ó intramuscular, por ejemplo una solución acuosa estéril conteniendo entre 0,5 y 4 % ponderal del ingrediente activo.

30 La composición farmacéutica del invento será administrada normalmente al hombre con el fin de recuperar al es

tado normal un estado mental anormal y en una dosis tal que cada paciente recibe oralmente un total comprendido entre 50 mg. y 1 g. de ingrediente activo por día, ó una dosis total intravenosa ó intramuscular comprendida entre 10 y 200 mg. por día, siendo la composición administrada 2 ó 3 veces por día.

El invento queda ilustrado, pero no limitado, mediante los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

Se prepara de la manera convencional una solución de metilsulfinilmetido de sodio a partir de una dispersión al 80 % en aceite mineral de 4,36 g. de hidruro de sodio y 350 ml. de dimetilsulfóxido. Se agregan 21 ml. de agua y la mezcla es agitada y calentada a 60° C. en tanto que se agrega una solución de 6,1 g. de 4-fenoxicarbonil-2- β -(4-metoxifenil)-cis-vinil γ morfolina en 20 ml. de dimetilsulfóxido. La mezcla es agitada y calentada a 50 - 60° C. durante 3 horas. La mezcla es enfriada, diluída con 500 ml. de agua y 500 ml. de sémuera saturada, y extraída con 3 x 300 ml. de acetato de etilo. Los extractos combinados son lavados con 3 x 200 ml. de agua, secados sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se elimina desde la solución filtrada mediante evaporación bajo presión reducida. El residuo se convierte en su sal maleato que es cristalizada desde una mezcla de acetato de etilo y metanol para rendir 2- β -(4-metoxifenil)-cis-vinil γ morfolina bajo la forma de su maleato ácido, p.f. 158 - 159° C.

La 4-fenoxicarbonil-2- β -(4-metoxifenil)-cis-vinil γ morfolina utilizada como material de partida, puede ob-

tenerse de la siguiente manera:

Una mezcla de 120 g. de 4-bencil-2-(tolueno-p-sulfoniloximetil)morfolina, 100 g. de monohidrato de ioduro de litio, y 800 ml. de dimetilformamida seca se calienta y agita a 100 - 110° C. en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se enfría, se diluye con 1,5 l. de agua, y se extrae con 3 x 500 ml. de éter de petróleo, p.e. 60 - 80° C. Los extractos combinados son secados y el solvente se elimina. Se obtiene así 4-bencil-2-iodometilmorfolina, p.f. 42 - 45° C., que no se purifica ulteriormente.

Una solución de 100,4 g. de 4-bencil-2-iodometilmorfolina y 82,5 g. de trifenilfosfina en 1 litro de xileno seco se agita y refluje durante 24 horas. La mezcla es enfriada y filtrada y el sólido se recristaliza desde metanol. Se obtiene así ioduro de 4-bencilmorfolin-2-ilmetil trifenil fosfonio, p.f. 271 - 272° C.

Una mezcla de 4,08 de 4-metoxibenzaldehído y 17,37 g. de ioduro de 4-bencilmorfolin-2-ilmetil trifenil fosfonio en 500 ml. de dimetilformamida se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Una dispersión al 80 % en aceite mineral de 0,9 g. de hidruro de sodio se agrega y la mezcla es luego agitada y la temperatura se incrementa lentamente hasta 110° C. durante 1 hora. La mezcla es agitada a 110° C. durante 12 horas, luego se la enfría, diluye con 500 ml. de agua y se extrae con 3 x 500 ml. de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se combinan y lavan con 3 x 300 ml. de agua, y luego son secados sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se elimina de la manera convencional. Se obtiene así una goma que consiste en una mezcla de los derivados cis y trans etilénicos y de óxido de trife-

5 nil fosfina. Esta mezcla se disuelve en 30 ml. de tolueno, se cromatografía sobre 500 g. de silicato de magnesio. La elución con 2 litros de tolueno rinde 4-bencil-2- β -(4-metoxifenil)-cis-vinil]morfolina que proporciona un oxalato de hemihidrato ácido, p.f. 120 - 122° C., luego de cristalización desde una mezcla de metanol y acetato de etilo. La elución ulterior con 1 litro de tolueno proporciona 4-bencil-2- β -(4-metoxifenil)-trans-vinil]morfolina que proporciona un oxalato ácido, p.f. 191 - 192° C., desde acetato de etilo y metanol.

10 A una solución de 6,0 g. de 4-bencil-2- β -(4-metoxifenil)-cis-vinil]morfolina en 150 ml. de cloruro de metileno seco, se agrega 2,74 ml. de cloroformato de fenilo. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. 15 La solución es lavada con 50 ml. de solución 2N de ácido clorhídrico, 50 ml. de agua, 50 ml. de solución saturada de bicarbonato de sodio, y luego es secada y el solvente se elimina por evaporación. Se obtiene así 4-fenoxicarbonil-2- β -(4-metoxifenil)-cis-vinil]morfolina bajo la forma de un 20 aceite que no es ulteriormente purificado.

Ejemplo 2

25 Una solución de 4-ciano-2- β -(4-metoxifenil)-trans-vinil]morfolina en tetrahidrofurano (10 ml.) se agrega por gotas a una suspensión agitada de 0,25 g. de hidruro de aluminio litio en 60 ml. de éter seco. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego la mezcla es enfriada en un baño de hielo y se agregan sucesivamente 0,25 ml. de agua, 0,25 ml. de solución de hidróxido de sodio 2N y 0,75 ml. de agua. La mezcla es agitada durante 15 minu-

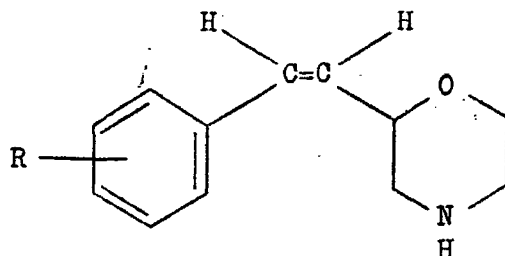
tos, filtrada y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo es convertido en la sal maleato la cual es cristalizada dade una mezcla de metanol y acetato de etilo para
5 rendir maleato de 2-[β -(4-metoxifenil)-trans-vinil]morfolina, p.f. 153 - 154^o C.

La 4-ciano-2-[β -(4-metoxifenil)-trans-vinil]morfolina utilizada como material de partida puede ser preparada de la siguiente manera:

10 A una solución de 1,03 g. de 4-bencil-2-[β -(4-metoxifenil)-trans-vinil]morfolina en 100 ml. de cloruro de metileno seco, se agrega 0,39 g. de bromuro de cianógeno. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 12 horas, luego se elimina el solvente bajo presión reducida. El residuo es disuelto en 100 ml. de acetato de etilo y la solución
15 orgánica es lavada sucesivamente con 50 ml. de solución de ácido clorhídrico 2N, 50 ml. de agua y 50 ml. de solución saturada de cloruro de sodio, y luego se la seca sobre sulfato de magnesio anhidro. La remoción del solvente proporciona 4-ciano-2-[β -(4-metoxifenil)-trans-vinil]morfolina.

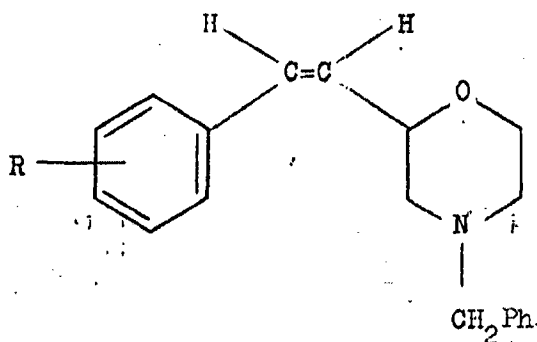
20 Ejemplo 3

El proceso descrito en el ejemplo 1 es repetido utilizando el derivado de 4-fenoxicarbonil sustituido apropiado como material de partida en lugar de 4-fenoxicarbonil-2-[β -(4-metoxifenil)-cis-vinil]morfolina, obteniéndose
25 así los siguientes compuestos:



R	Sal	p.f. (°C.)	Solvente de recristalización
3-MeO	hemihidrato de oxalato	157 - 159	metanol/acetato de etilo
H	oxalato	163 - 164	metanol/acetato de etilo
2-Cl	maleato ácido	112 - 114	metanol/acetato de etilo
2-Po	maleato ácido	148 - 149	metanol/acetato de etilo/éter
2-Me	maleato ácido	139 - 140	metanol/acetato de etilo

Los materiales de partida para los anteriores compuestos pueden ser preparados repitiendo el proceso descrito en la cuarta parte del ejemplo 1, utilizando el aldehído - apropiado como material de partida en vez del 4-metoxibenzal dehído. Se obtienen así los siguientes compuestos:



R	Sal	p.f. (° C.)	Solvente de recristalización
3-MeO	Hemihidrato de oxalato ácido	183 - 185	metanol/éter
H	Hemihidrato de oxalato ácido	153 - 154	metanol/acetato de etilo
2-Cl	Oxalato ácido	131 - 132	metanol/acetato de etilo
2-Po	Oxalato ácido	154 - 155	metanol/acetato de etilo
2-Me	Oxalato ácido	186 - 187	metanol/acetato de etilo

Estos derivados 4-bencílicos son luego reaccionados con cloroformato de fenilo tal como descrito en la quinta parte del ejemplo 1. Los derivados de 4-fenoxicarbonilo así obtenidos se utilizan sin purificación.

5

Ejemplo 4

Una solución de 1,4 g. de oxalato ácido de 4-bencil-2-[β -(2-etoxifenil)-cis-vinil]morfolina en 50 ml. de eta

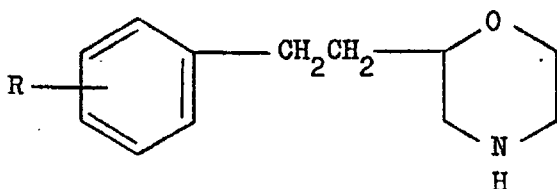
5. nol, es hidrogenada a temperatura ambiente y a presión normal sobre 0,3 g. de un catalizador de paladio sobre carbón al 30 %, hasta que no se absorbe más hidrógeno. La mezcla es filtrada y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo es cristalizado desde una mezcla de metanol y éter para proporcionar oxalato ácido de 2-[β -(2-etoxifenil)etil]-morfolina, p.f. 119 - 121° C.

10 El oxalato ácido de 4-bencil-2-[β -(2-etoxifenil)-cis-vinil]-morfolina utilizado como material de partida puede ser obtenido repitiendo el proceso descrito en la cuarta parte del ejemplo 1, utilizando 2-etoxibenzaldehído en vez de 4-metoxibenzaldehído como material de partida. El producto tiene un p.f. 156 - 158° C. por recristalización desde etanol/éter.

15

Ejemplo 5

Se repite el proceso descrito en el ejemplo 4 utilizando los derivados 4-bencílicos apropiados como materiales de partida. Se obtienen así los siguientes compuestos bajo la forma de sus oxalatos ácidos:



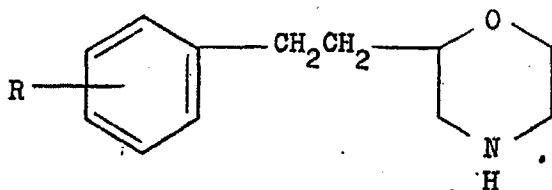
R	p.f. (°C.)	Solvente de Recristalización
3-MeO	164 - 165	Metanol/éter
H	151 - 152	Metanol/acetato de etilo

Ejemplo 6

Una solución de 1,4 g. de 2-[β-(4-metoxifenil)-
-cis-vinil]morfolina en 40 ml. de etanol y 0,5 ml. de ácido
clorhídrico etanólico saturado es hidrogenada a temperatura
ambiente y presión normal sobre 0,5 g. de un catalizador de
paladio sobre carbón al 5 % hasta que no se absorbe mas hidró-
geno. La mezcla es filtrada y el filtrado se evapora bajo
presión reducida. El aceite residual es basificado con solu-
ción de hidróxido de sodio 2 N y el producto es obtenido de
la manera convencional por extracción con acetato de etilo.
La base libre es convertida en su sal maleato y recristaliza-
da desde una mezcla de metanol y acetato de etilo. Se obtie-
ne así maleato ácido de 2-[β-(4-metoxifenil)etil]morfoli-
na, p.f. 152 - 153° C.

Ejemplo 7

Se repite el proceso descrito en el ejemplo 6, uti-
lizando la 2-cis-vinilmorfolina apropiada como material de
partida, quedando así preparados los siguientes compuestos
luego de recristalización desde metanol/acetato de etilo:



R	Sal	p.f. (°C.)
4-Cl	maleato ácido	145 - 146
2-Cl	oxalato ácido	148 - 149
2-PO	maleato ácido	158 - 159
2-Me	maleato ácido	135 - 136

El maleato ácido de 2-[β -(4-clorofenil)-cis-vinil]morfolina utilizado como material de partida puede ser obtenido repitiendo el proceso descrito en la cuarta parte del ejemplo 1 utilizando como material de partida 4-clorobenzaldehído en vez de 4-metoxibenzaldehído. Se obtiene así 4-bencil-2-[β -(4-clorofenil)-cis-vinil]morfolina en su forma de oxalato ácido, p.f. 181- 182° C. por recristalización desde metanol/acetato de etilo.

Este producto es hecho reaccionar con cloroformato de fenilo de acuerdo con el proceso descrito en la quinta parte del ejemplo 1, y el producto, que no se encuentra purificado, se somete al proceso descrito en la primera parte del ejemplo 1 para proporcionar maleato ácido de 2-[β -(4-clorofenil)-cis-vinil]morfolina, p.f. 129 -130° C. por cristalización desde metanol/acetato de etilo/éter.

Ejemplo 8

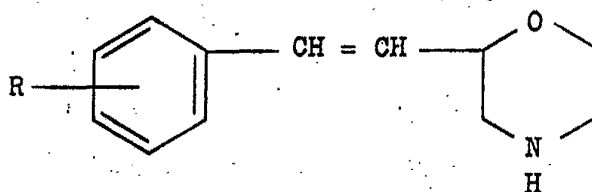
Se repite el proceso descrito en el ejemplo 1 utilizando 4-fenoxicarbonil-2-[β -(2-clorofenil)-trans-vinil]morfolina como material de partida y se obtiene así 2-[β -(2-clorofenil)-trans-vinil]morfolina en su forma de maleato ácido, p.f. 145 - 146° C. por recristalización desde metanol/

/acetato de etilo.

5 La 4-fenoxycarbonil-2-[β -(2-clorofenil)-trans-vinil]morfolina utilizada como material de partida puede ser preparada repitiendo el proceso descrito en la cuarta parte del ejemplo 1, utilizando 2-clorobenzaldehído como material de partida. Se obtiene así oxalato ácido de 4-bencil-2-[β -(2-clorofenil)-trans-vinil]morfolina, p.f. 175 - 176° C. por recristalización desde metanol/acetato de etilo. El correspondiente derivado 4-fenoxycarbonilo se obtiene entonces
10 repitiendo el proceso descrito en la quinta parte del ejemplo 1, y se lo utiliza sin purificación ulterior.

Ejemplo 9

15 Se repite el proceso descrito en el ejemplo 2 utilizando el derivado 4-ciano apropiadamente sustituido como material de partida en lugar de la 4-ciano-2-[β -(4-metoxifenil)-trans-vinil]morfolina y se obtienen así los siguientes compuestos luego de recristalización desde metanol/aceta to de etilo:



CONFIGURACION CON DOBLE LI- GADURA.	R	Sal	p.f. (°C.)
<u>Trans</u>	H	Hemihidrato de maleato ácido	121 - 122
<u>Trans</u>	2-OEt	Maleato ácido	134 - 135 [*]
<u>Trans</u>	3-OMe	Maleato ácido	138 - 141
<u>Trans</u>	4-Cl	Maleato ácido	146 - 147
<u>Trans</u>	4-F	Maleato ácido	145 - 146
<u>Trans</u>	2-OP	Sesquioxalato	140 - 142
<u>Trans</u>	2-Me	Maleato ácido	139 - 141
<u>Trans</u>	3-Cl	Maleato ácido	133 - 134
<u>Trans</u>	2-Br	Maleato ácido	144 - 146
<u>Cis</u>	2-Br	Maleato ácido	130 - 131
<u>Cis</u>	4-F	Maleato ácido	142 - 143

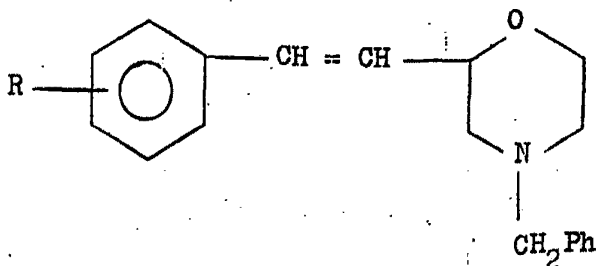
* Recristalizado desde acetato de etilo/éter de petróleo
(p.e. 60 - 80° C.)

Los materiales de partida para los anteriores com-
puestos pueden ser preparados:

(a) repitiendo el proceso descrito en la cuarta parte del
ejemplo 1, utilizando el aldehído apropiado como material de
partida en vez de 4-metoxibenzaldehído. Los siguientes com-
puestos se obtienen entonces bajo la forma de sus correspon-
dientes oxalatos ácidos luego de recristalización desde meta-
nol/acetato de etilo:

5

10



Configuración con doble ligadura	R	p.f. (° C.)
<u>Cis</u>	4-F	180 - 181 (descomposición)
<u>Trans</u>	4-F	177 - 178 (descomposición)
<u>Trans</u>	H	171 - 173 (descomposición)
<u>Cis</u>	2-Br	No caracterizado
<u>Trans</u>	2-Br	No caracterizado
<u>Trans</u>	3-Cl	No caracterizado

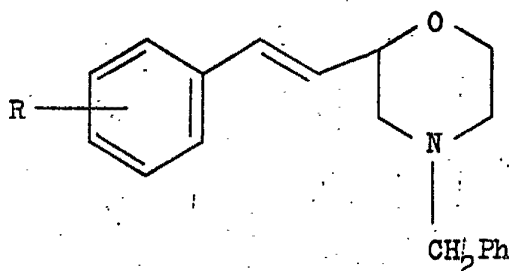
6 (b) mediante un proceso conforme al siguiente ejemplo:

Una solución de 0,84 g. de 4-bencil-2-(β-fenil-cis-vinil)morfolino, 0,89 g. de tiofenil y 0,01 g. de azobisisobutironitrilo en 10 ml. de tolueno seco se calienta a 70° C. durante 8 horas. La mezcla es enfriada y diluida con 50 ml. de éter y la solución orgánica es extraída con 3 x 20 ml. de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5 % p/v. La solución orgánica es secada y el solvente se elimina bajo presión reducida, obteniéndose así un aceite que consiste de 4-bencil-2-(β-fenil-trans-vinil)morfolina contaminada con una pequeña cantidad del isómero cis. El compuesto trans se purifica por conversión a su sal oxalato mediante procesos

5

10

convencionales y cristalización desde metanol/acetato de etilo. Se obtiene así oxalato ácido de 4-bencil-2-(β-fenil-trans-vinil)morfolina, p.f. 171 - 173° C. con descomposición. Utilizando el compuesto cis sustituido apropiado en lugar de la 4-bencil-2-(β-fenil-cis-vinil)morfolina y repitiendo el proceso descrito inmediatamente arriba, se obtienen los siguientes compuestos:



R	Sal	p.f. (° C.)	Solvente de Recristalización
2-OEt	hemihidrato de oxalato ácido	182 - 184 (descomp.)	metanol/acetato de etilo
3-OMe	hidrocloruro	191 - 192	metanol/acetato de etilo
4-Cl	oxalato ácido	190 - 191	metanol/éter

ó (c) mediante un proceso de acuerdo con el siguiente ejemplo:

Una solución de 0,75 g. de 4-bencil-2-(β-fenil-cis-vinil)morfolina en 50 ml. de dimetilformamida seca, se agita y se agrega 0,82 g. de una dispersión de hidruro de sodio en aceite mineral al 30 % ponderal. La mezcla se calienta len

tamente hasta 110° C. en una atmósfera de nitrógeno y se mantiene la temperatura a 110° C. durante 2 horas. La mezcla es enfriada y diluida con agua y el producto se obtiene por extracción con acetato de etilo. Se obtiene así un aceite que
5 consiste en 4-bencil-2-[(β -fenil-trans-vinil)]morfolina contaminada con una pequeña cantidad de 4-bencil-2-(β -feniletilideno)morfolina. Este aceite es disuelto en 5 ml. de tolueno y cromatografiado sobre 50 g. de silicato de magnesio. La elución con 200 ml. de tolueno proporciona 4-bencil-2-[(β -
10 -feniletilideno)]morfolina, la cual es descartada. Una elución ulterior con tolueno conteniendo 5 % v/v de acetato de etilo proporciona la 4-bencil-2-[(β -fenil-trans-vinil)]morfolina que se utiliza sin purificación ulterior.

Mediante el empleo del compuesto cis sustituido
15 adecuado en lugar de la 4-bencil-2-[(β -fenil-cis-vinil)]morfolina, en el proceso descrito arriba, se obtiene 4-bencil-2-[(β -(2-metilfenil)-trans-vinil)]morfolina y 4-bencil-2-[(β -(2-fenoxifenil)-trans-vinil)]morfolina que se utilizan sin purificación ulterior.

20 Estos derivados 4-bencílicos son hechos reaccionar entonces con bromuro de cianógeno de la manera descrita en la segunda parte del ejemplo 2. Los derivados 4-ciano que así se obtienen se utilizan sin purificación ulterior.

Ejemplo 10

25 Se repite el proceso descrito en el ejemplo 2 utilizando 4-ciano-2-(β -feniletil)morfolina como material de partida en lugar de 4-ciano-2-[(β -(4-metoxifenil)-trans-vinil)]morfolina y se obtiene así 2-(β -feniletil)morfolina, bajo la forma de su sal oxalato ácido, p.f. 151 - 152° C.,

luego de cristalización desde metanol/acetato de etilo.

La 4-ciano-2-(β -feniletil)morfolina utilizada como material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

5 Una solución de 0,5 g. de hemihidrato del oxalato ácido de 4-bencil-2-(β -fenil-cis-vinil)morfolina en 50 ml. de etanol absoluto se hidrogena a temperatura ambiente y presión normal sobre un catalizador de platino obtenido mediante prehidrogenación de 0,1 g. de óxido de platino hasta que se absorbe un equivalente (32 ml.) de hidrógeno. La mezcla es filtrada y el solvente es eliminado del filtrado. El residuo es cristalizado desde metanol/acetato de etilo obteniéndose así oxalato ácido de 4-bencil-2-(β -feniletil)morfolina, p.f. 168 - 169° C.

10 Este compuesto es hecho reaccionar entonces con bromuro de cianógeno utilizando el proceso descrito en la segunda parte del ejemplo 2. Se obtiene así 4-ciano-2-(β -feniletil)morfolina que se utiliza sin purificación ulterior.

Ejemplo 11

20 A una solución de 0,34 g. de 4-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-[β -(2-fenoxifenil)-cis-vinil]morfolina en 20 ml. de ácido acético se agrega 0,4 g. de polvo de zinc. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se basifica con solución de hidróxido de sodio 2 N y el producto es extraído con 3 x 50 ml. de acetato de etilo. El acetato de etilo se elimina de los extractos combinados secos mediante evaporación y el residuo es convertido en su sal maleato y recristalizado desde metanol/acetato de etilo para proporcionar maleato ácido de 2-[β -(2-fenoxifenil)-

-cis-vinil]morfolina, p.f. 148 - 149°C.

5 La 4-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-[β -(2-fenoxifenil)-cis-vinil]morfolina utilizada como material de partida puede obtenerse repitiendo el proceso descrito en la última parte del ejemplo 1, utilizando cantidades equivalentes de la 4-bencil-2-[β -(2-fenoxifenil)-cis-vinil]morfolina y cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo en lugar de la 4-bencil-2-[β -(4-metoxifenil)-cis-vinil]morfolina y clorofornato de fenilo, respectivamente. El producto se obtiene
10 bajo la forma de un aceite que no es ulteriormente purificado.

Ejemplo 12

Se repite el proceso descrito en el ejemplo 6 utilizando una cantidad equivalente de 2-[β -(4-fluorofenil)-cis-vinil]morfolina ó 2-[β -(4-fluorofenil)-trans-vinil]morfolina como materiales de partida en vez de 2-[β -(4-metoxifenil)-cis-vinil]morfolina obteniéndose así 2-[β -(4-fluorofenil)-etil]morfolina en su forma de maleato ácido, p.f. 141 - 142°C. por recristalización desde metanol/aceta-
15 to de etilo.
20

Ejemplo 13

25 Una mezcla de 1,48 g. de 1,2-epoxi-4-fenilbutano y 7,05 g. de sulfato ácido de 2-aminoetilo en 7,5 ml. de metanol y 2,8 ml. de una solución de hidróxido de sodio 18 N, se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El sulfato ácido de 2-(2-hidroxi-4-fenilbutil)-aminoetilo así formado como intermediario no es aislado pero se cicla in situ de la manera siguiente:
25

Una porción ulterior de 56 ml. de solución de hidróxido de sodio 18 N se agrega y la mezcla es agitada y calentada a 60° C, durante 24 horas. Se agregan 100 ml. de agua y la mezcla es extraída con 3 x 50 ml. de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados son por sí mismos extraídos con 3 x 50 ml. de una solución 2 N de ácido clorhídrico y la solución orgánica es descartada. Los extractos acídicos son combinados y basificados con solución de hidróxido de sodio 18 N. La solución básica es extraída con 3 x 50 ml. de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secan y el solvente se elimina bajo presión reducida. El residuo es convertido a su sal oxalato la cual es cristalizada desde metanol/acetato de etilo para rendir oxalato ácido de 2-(β -feniletil)morfolina, p.f. 151 - 152° C.

El 1,2-epoxi-4-fenilbutano utilizado como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera:

Una solución de 2,64 g. de ioduro de trimetiloxosulfonio en 50 ml. de dimetilsulfóxido seco se agita a 50 - 60° C. en una atmósfera de nitrógeno y se agrega 0,36 g. de hidruro de sodio en aceite mineral en dispersión al 80 % ponderal. Se continúa con la agitación y el calentamiento hasta que la solución clarifique y no se produce mas hidrógeno. Una solución de 1,34 g. de 3-fenilpropionaldehído en 10 ml. de dimetilsulfóxido seco se agrega, y la mezcla se agita a 50 - 60° C. en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla es enfriada y diluída con 200 ml. de agua, y el producto es obtenido por extracción de 3 x 80 ml. de acetato de etilo. La remoción del solvente desde los extractos combinados proporciona 1,2-epoxi-4-fenilbutano bajo la forma de un aceite que no se purifica ulteriormente.

Ejemplo 14

Una solución de 430 mg. de 2-(β -feniletil)morfolin-5-ona en 4 ml. de tetrahidrofurano seco se agrega a una suspensión agitada de 200 mg. de hidruro de aluminio litio en 20 ml. de éter seco a un régimen tal que la mezcla refluye suavemente. Luego de completarse la adición, la mezcla es agitada y refluída durante 2 horas, luego es enfriada y se agrega sucesivamente 0,2 ml. de agua, 0,2 ml. de solución de hidróxido de sodio 2 N y 0,6 ml. de agua, continuándose con la agitación durante 15 minutos, La mezcla es filtrada y el filtrado se evapora bajo presión reducida para dar 2-(β -feniletil)morfolina bajo la forma de un aceite que puede ser convertido a su sal oxalato ácido, p.f. 151 - 152° C., ó su sal maleato ácido, p.f. 120 - 122°C. por recristalización desde metanol/acetato de etilo.

La 2-(β -feniletil)morfolin-5-ona utilizada como material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

Una mezcla de 5,91 g. de 1,2-epoxi-4-fenilbutano y 10 ml. de bencilamina es agitada y calentada a 140° C. durante 18 horas. El exceso de bencilamina es eliminado mediante destilación bajo presión reducida (20 mm.) con una temperatura de baño de 110° C. El aceite residual es convertido a su sal oxalato ácido, la cual es cristalizada desde metanol/acetato de etilo, para rendir oxalato ácido de 1-bencilamino-4-fenilbutan-2-ol, p.f. 196° C.

Este producto es reconvertido a la base libre por medios convencionales y 3,7 g. de esta base libre se disuelven en 37 ml. de cloruro de metileno seco y 2 ml. de trietilamina se agregan ulteriormente. La mezcla es agitada y enfriada hasta 0° C. y se agrega por gotas durante 15 minutos

una solución de 1,64 g. de cloruro de cloro acetilo en 10 ml. de cloruro de metileno seco. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y luego es lavada con 2 x 20 ml. de solución de ácido clorhídrico 2 N y 20 ml. de agua, y luego secada eliminándose el solvente bajo presión reducida. Se obtiene así 1-N-cloroacetilbencilamino-4-fenilbutan-2-ol que no se purifica ulteriormente.

Este producto es disuelto en 50 ml. de metanol y se agrega una solución de metóxido de sodio preparada a partir de 0,33 g. de sodio metálico y 10 ml. de metanol. La mezcla es agitada y refluída durante 18 horas. Esta mezcla es enfriada y filtrada, y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo es disuelto en 50 ml. de acetato de etilo y la solución se lava sucesivamente con 20 ml. de agua, 20 ml. de solución ácido clorhídrico 2 N, 20 ml. de agua y 20 de salmuera saturada. La solución de acetato de etilo es secada y el solvente eliminado bajo presión reducida para rendir 4-bencil-2-(β -feniletil)morfolin-5-ona que no se purifica ulteriormente.

Una solución de 2,2 g. de este compuesto en 10 ml. de tetrahidrofurano seco se agrega por gotas 10 minutos a una solución agitada de 0,332 g. de sodio en 50 ml. de amoníaco líquido. Luego de completarse la adición, se agrega 0,1 g. de sodio y la mezcla se agita durante 20 minutos. Se agrega 1 g. de cloruro de amonio y se deja evaporar el amoníaco. El residuo es particionado entre 50 ml. de agua y 50 ml. de acetato de etilo, separándose la capa de acetato de etilo y secándola, eliminándose al solvente mediante presión reducida. El residuo es cristalizado desde éter dietílico para proporcionar 2-(β -feniletil)morfolin-5-ona, p.f. 100 -

102° C.

Ejemplo 15

Una solución de 0,189 g. de 2-(β -fenil-cis-vinil)-
morfolina, 0,1 g. de tiofenol y 0,03 g. de azobisisobutironi
5 trilo en 30 ml. de tolueno seco, se agita y calienta a 110°
C. durante 18 horas. La mezcla es enfriada y diluida con 50
ml. de éter y la solución orgánica es lavada sucesivamente
con 3 x 20 ml. de solución de hidróxido de sodio 2 N y 20 ml.
de agua, luego secada y el solvente orgánico eliminado bajo
10 presión reducida. Se obtiene así 2-(β -fenil-trans-vinil)mór
folina que se convierte a su sal maleato ácido, p.f. 123 -
124° C. luego de cristalización desde metanol/acetato de eti
lo.

El mismo producto puede ser obtenido con el mismo
15 material de partida repitiendo el anterior proceso y emplean
do 0,35 g. de 4-clorotiofenol en lugar de tiofenol, y calen-
tando durante 2 horas.

Ejemplo 16

Una solución de 0,219 g. de 2-[β -(4-metoxifenil)-
20 cis-vinil]morfolina, 0,3 g. de tiofenil y 0,03 g. de azo-
bisisobutironitrilo en 3 ml. de tolueno seco se agita y ca-
lienta a 70 - 80° C. durante 12 horas. El producto es obteni
do de la manera descrita en el ejemplo 15 y se logra así ma-
leato ácido de 2-[β -(4-metoxifenil)-trans-vinil]morfolina,
25 p.f. 153 - 154° C. por recristalización desde metanol/aceta-
to de etilo.

Ejemplo 17

Una solución de 0,95 g. de 4-bencil-2-fenacilmorfolina en 18 ml. de etanol y una gota de ácido perclórico, es hidrogenada a temperatura ambiente y presión normal sobre 0,1 g. de un catalizador de paladio sobre carbón al 30 % ponderal, hasta que no se absorba mas hidrógeno. La mezcla es calentada a reflujo, filtrada a través de tierra de diatomeas y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo es disuelto en agua, basificado con solución de hidróxido de sodio 2 N y extraído con 3 x 10 ml. de éter. Los extractos etéricos combinados son lavados con salmuera, secados sobre sulfato de magnesio y luego evaporados en vacío. La base libre es convertida en su sal oxalato y recristalizada desde una mezcla de metanol y acetato de etilo para proporcionar oxalato ácido de 2-[β -feniletil]morfolina, p.f. 151 - 153° C.

La 4-bencil-2-fenacilmorfolina utilizada como material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

Una mezcla de 39,6 g. de cianuro de sodio finamente molido y 144,4 g. de 4-bencil-2-(tolueno-p-sulfoniloximetil)-morfolina en 600 ml. de dimetil sulfóxido se agita y calienta a 60 - 65° C. durante 3,5 horas. La mezcla es enfriada, diluida con 6 litros de agua y extraída con 3 x 2 litros de éter. Los extractos etéricos se combinan y lavan con 2 x 1 litro de salmuera y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, eliminándose el solvente por evaporación al vacío. El residuo es recristalizado desde éter de petróleo, p.e. 40 - 60° C, para rendir 4-bencil-2-cianometilmorfolina, p.f. 62° C.

Una solución de fenillitio se prepara mediante adi

5 ción por gotas de una solución de 26,25 ml. de bromobenceno seco en 125 ml. de éter secado con sodio, a una mezcla agitada mecánicamente que contiene 3,5 g. de pequeños trozos de litio y 125 ml. de éter secado con sodio, en una atmósfera de argón y a un régimen tal como para mantener un suave reflujo. Luego de completarse la adición de la solución de bromobenceno, se agrega una ulterior porción de 5 ml. de bromobenceno seco y la mezcla agitada se calienta bajo reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción es enfriada hasta 10 -20° C. con acetona/CO₂ sólido, y se agrega una solución de 27,0 g. de 4-bencil-2-cianometilmorfolina en 135 ml. de éter secado con sodio, por gotas y con agitación a un régimen tal como para mantener la temperatura entre -20° C. y -15° C. La mezcla es agitada a -15° C. durante 15 minutos, luego se la 15 agrega con agitación a 2 litros de solución de ácido clorhídrico N enfriado a 0° C. y se agita durante 15 minutos durante cuyo tiempo un sólido cristaliza desde la solución. El producto es filtrado, lavado con un pequeño volumen de agua, seguido por éter y luego se lo seca al vacío. La recristalización desde isopropanol rinde hidrocloreto de 4-bencil-2-fenacilmorfolina, p.f. 184 - 186° C. 20

Ejemplo 18

25 Una mezcla de 3,1 g. de 2-(β-hidroxi-β-feniletil)morfolina y 38 g. de ioduro de metiltrifenoxifosfonio en 120 ml. de triamida hexametilfosfórica, se agita y calienta a 75° C. en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla enfriada es diluida con 1200 ml. de agua, basificada con solución de hidróxido de sodio 18 N y extraída con 3 x 250 ml. de acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de

5 etilo se lavan con 2 x 200 ml. de salmuera acuosa al 50 % volumétrico, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y luego se evaporan al vacío. El aceite amarillo residual se disuelve en éter y se agrega a ácido oxálico etéreo en una proporción de un equivalente molar, rindiendo un sólido pegajoso. El éter es decantado y se agrega nuevo éter y luego se lo decanta y el residuo es triturado con acetona caliente. Se obtiene así oxalato ácido de 2-(β -fenil-trans-vinil)morfolina, p.f. 173 - 176° C. por recristalización desde metanol. El oxalato ácido puede ser convertido a la base libre y luego al maleato ácido, p.f. 122 - 123° C. por recristalización desde etanol/acetato de etilo.

10 La 2-(β -hidroxi- β -feniletíl)morfolina utilizada como material de partida puede ser obtenida de la siguiente manera:

15 Una solución de 9,2 g. de 4-bencil-2-fenacilmorfolina en 200 ml. de etanol absoluto es hidrogenada a temperatura ambiente y presión normal sobre 1,0 g. de catalizador de paladio sobre carbón al 5 % ponderal. Al cabo de 3 días, se agregan 0,3 g. del catalizador de paladio sobre carbón al 5 % ponderal y se hidrogena durante 24 horas más. La mezcla se calienta a reflujo, se filtra a través de tierras de diatomeas y el filtrado es evaporado al vacío. Se obtiene así 2-(β -hidroxi- feniletíl)morfolina que se utiliza sin purificación ulterior.

Ejemplo 19

25 Una mezcla de 0,5 g. de 2-(2-fenil-[1,3]-ditiol-2-ilmetil)morfolina y 4,0 g. de níquel Raney en 50 ml. de tolueno seco, se agita a 15 - 20° C. durante 30 minutos. La

mezcla es filtrada a través de tierra de diatomeas y el residuo es totalmente lavado con tolueno. La solución de tolueno es evaporada al vacío y la goma residual es disuelta en éter y se agrega a un exceso de solución etérica de ácido oxálico. Se obtiene así oxalato ácido de 2-(3-feniletil)morfolina, p.f. 151 - 153° C. por recristalización desde metanol/aceta to de etilo.

La 2-(2-fenil-[1,3]-ditiol-2-ilmetil)morfolina utilizada como material de partida puede ser obtenida de la siguiente manera:

Una solución de 18,6 g. de 4-bencil-2-fenacil-morfolina en 8,2 g. de bromuro de cianógeno en 186 ml. de cloruro de metileno es agitada a temperatura ambiente durante una noche. La solución reactiva es diluída con 700 ml. de cloruro de metileno y se lava con 125 ml. de ácido clorhídrico 2 N y 2 x 125 ml. de agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se elimina al vacío. El residuo es disuelto en la cantidad mínima de tolueno y se somete a cromatografía sobre 700 g. de silicato de magnesio, eluyendo consecutivamente con tolueno, cloroformo/tolueno 25 % volumétrico, cloroformo/ tolueno 50 % volumétrico, cloroformo y acetato de etilo/cloroformo 50 % volumétrico. Las fracciones tolueno se descartan y el resto se combina y evapora al vacío. Se obtiene así 4-ciano-2-fenacilmorfolina, p.f. 76 - 77° C. por recristalización desde isopropanol.

Una mezcla agitada mecánicamente de 12,2 g. de 4-ciano-2-fenacilmorfolina, 5,3 ml. de etanoditiol y 36 ml. de benceno secado con sodio, se satura con gas ácido clorhídrico seco y se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción es diluída con 50 ml. de agua, basifi-

cada con solución de hidróxido de sodio 2 N y diluída con 350 ml. de éter de petróleo con punto de ebullición 60 - 80° C. La suspensión enfriada se filtra, el sólido residual es lavado con agua y se obtiene así 4-ciano-2-(2-fenil-[1,3]-ditiol-2-ilmetil)morfolina, p.f. 110 - 111° C. por recristalización desde etanol absoluto.

Una solución de 9,0 g. de 4-ciano-2-(2-fenil-[1,3]-ditiol-2-ilmetil)morfolina en 180 ml. de tetrahydrofurano seco se agrega por gotas a una suspensión agitada de 1,14 g. de hidruro de aluminio litio en 90 ml. de tetrahydrofurano seco en una atmósfera de nitrógeno y con enfriamiento a 0 - 5° C. La mezcla es agitada a 0,5° C. durante 1,5 horas y luego se la trata sucesivamente con 1,14 ml. de agua, 1,14 ml. de solución de hidróxido de sodio 2 N y 3,42 ml. de agua. La mezcla es agitada a 0 - 5° C. durante 15 minutos y luego se la filtra a través de tierra de diatomeas, lavandose bien el residuo con tetrahydrofurano.

La solución de tetrahydrofurano se evapora al vacío y el residuo se calienta con 45 ml. de solución de ácido clorhídrico 2 N en un baño de vapor durante 30 minutos. La solución enfriada es diluída con 45 ml. de agua y basificada con solución de hidróxido de amonio (peso específico 0,88), y extraída con 3 x 100 ml. de éter. Los extractos etéricos combinados se lavan con agua, secan sobre sulfato de magnesio anhidro y son filtrados para luego agregarse el filtrado a una solución etérica de ácido oxálico. La sal así obtenida es purificada por recristalización desde dimetilformamida y convertida en su base libre suspendiéndola en cloroformo, basificándola con solución de hidróxido de amonio 0,88 y lavándola con agua. La capa acuosa es extraída con 2 x 50 ml. de

cloroformo, los extractos de cloroformo combinados se lavan con 2 x 50 ml. de agua y se secan sobre carbonato de potasio anhidro y el solvente se elimina al vacío. Se obtiene así 2-
5 -(2-fenil-[1,3]-ditiol-2-ilmetil)morfolina, p.f. 86 - 88° C. por recristalización desde tolueno/éter de petróleo, p.e. 60 - 80° C.

Ejemplo 20

Una mezcla de 2,3 g. de 2-(β -hidroxi- β -feniletil)morfolina y 2,4 g. de ácido tolueno-p-sulfónico en 50 ml. de
10 tolueno secado con sodio se calienta a reflujo durante 2 horas con agitación en una atmósfera de nitrógeno bajo un separador de agua de Dean & Stark. La mezcla al enfriar proporciona tolueno-p-sulfonato de 2-(β -fenil-trans-vinil)morfolina, p.f. 170,5 - 172,5° C. por recristalización desde etanol
15 absoluto. El tolueno-p-sulfonato puede ser convertido a la base libre y luego al maleato ácido, p.f. 122 - 124° C. por recristalización desde etanol/acetato de etilo.

Ejemplo 21

Una solución de 0,2 g. de maleato ácido de 2-(β -
20 -fenil-cis-vinil)morfolina en 10 ml. de ácido clorhídrico 11 N se calienta a 90 - 100° C. durante 30 minutos. La mezcla es enfriada, diluida con 50 ml. de agua, basificada mediante adición de solución de amoníaco y extraída con 30 x 30 ml. de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se com
25 binan y secan sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se elimina bajo presión reducida. Se obtiene así 2-(β -fenil-trans-vinil)morfolina, caracterizado bajo la forma de su maleato ácido, p.f. 123 - 124° C. por recristalización desde

metanol/acetato de etilo.

Ejemplo 22

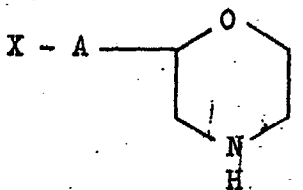
Una solución de 1 g. de hidrocioruro de 2-(β -hidroxi- β -feniletil)morfolina en 30 ml. de etanol y 2 gotas de una solución acuosa de ácido perclórico al 60 % p/v, es hidrogenada a temperatura ambiente y presión normal sobre 0,1 g. de un catalizador de paladio sobre carbón al 30 % ponderal, hasta que no se absorbe mas hidrógeno. La mezcla es filtrada a través de tierra de diatomeas y el filtrado se evapora en vacío. El residuo es disuelto en 20 ml. de agua, basificado con solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y extraído con 3 x 20 ml. de éter. Los extractos etéricos combinados se lavan con 1 x 25 ml. de salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentran al vacío y se agregan a una solución etérica de ácido oxálico para dar oxalato ácido de 2-(β -feniletil)morfolina, p.f. 151 - 152° C. por recristalización desde metanol/acetato de etilo.

N O T A

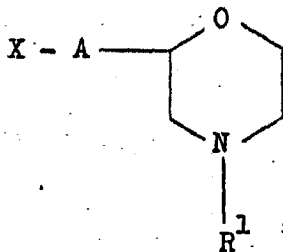
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También debe hacerse constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Inglaterra, con fecha 7 de Mayo de 1.974, bajo el número 20013/74, acogiéndose por lo 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 OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE LA MORFOLINA; caracterizándose por lo siguiente:

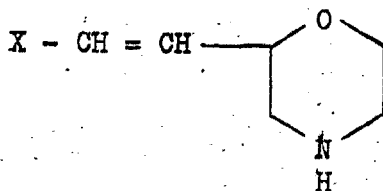
5 1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de la morfolina, de fórmula:



10 en la que A representa un radical etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) ó vini-
leno ($-\text{CH}=\text{CH}-$) y X representa un radical fenilo opcionalmen-
te sustituido por uno ó dos sustituyentes seleccionados del
grupo consistente en átomos de halógeno, radicales alcoxi de
15 1 a 6 átomos de carbono y radicales de 6 a 10 átomos de car-
bono, dichos radicales ariloxi a su vez siendo opcionalmente
sustituídos por uno ó dos sustituyentes seleccionados del
grupo consistente en átomos de halógeno y radicales alquilo
de 1 a 4 átomos de carbono, y las sales de ácidos de adición
farmacéuticamente aceptables de éstos, caracterizado porque
comprende: (a) sustituir el radical R^1 por hidrógeno en un
compuesto de fórmula:

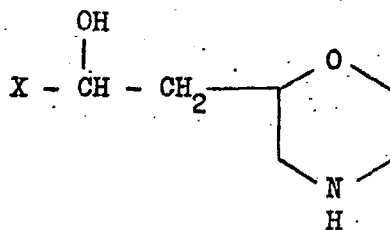


5 en el que R¹ es un alcanilo ó radical alcoxicarbonilo opcio-
nalmente sustituido de hasta 6 átomos de carbono, un arilo,
un radical -arilalquilo ó ariloxicarbonilo de hasta 11 áto-
mos de carbono ó un radical ciano; (b) para aquellos compues-
tos en los que A es un radical etileno, reducir un compuesto
de fórmula:



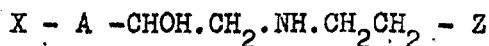
III

10 con hidrógeno en presencia de un catalizador; (c) para aque-
llos compuestos en los que A es un radical vinilideno, deshi-
dratar un compuesto de fórmula:

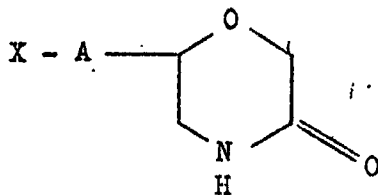


IV

15 (d) para aquellos compuestos en los que A es un radical eti-
leno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con hidró-
geno en presencia de un catalizador; (e) someter a cicliza-
ción de un compuesto de fórmula:

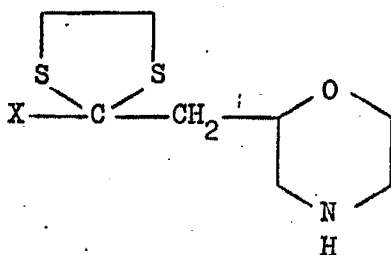


en el que Z representa un átomo de halógeno desplazable ó radical sulfoniloxi, en presencia de una base; (f) reducir un compuesto de fórmula:



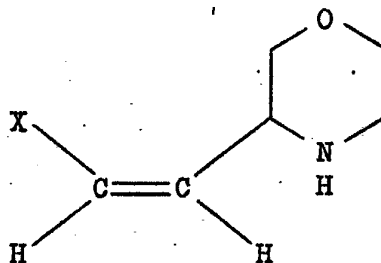
VI

5 (g) para aquellos compuestos en los que A es un radical etileno, desulfurar un compuesto de fórmula:



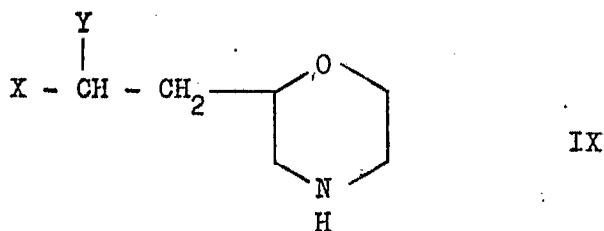
VII

(h) para aquellos compuestos en los que A es un radical trans-vinileno, isomerizar un compuesto de fórmula:



VIII

(i) para aquellos compuestos en los que A es un radical vinileno, eliminar los elementos hidrógeno y halógeno de un compuesto de fórmula:



5 en el que Y es un átomo de halógeno; ó (j) para un compuesto que es un enantiómero ópticamente activo, redisolución del compuesto racémico de la fórmula I por medios convencionales, ó mediante el uso de los procedimientos (a) a (i) en los que el producto intermedio de las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII ó IX es un isómero disuelto.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los sustituyentes opcionales en X se seleccionan del grupo consistente en átomos de fluor, cloro y bromo, y radicales de metilo, metoxi, etoxi y fenoxi.

15 3ª.- Procedimiento según la reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque X lleva un solo sustituyente opcional.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizado porque A representa un radical etileno ó trans-vinileno.

20 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque A representa un radical etileno ó trans-vinileno y X representa un radical fenilo insustituído ó sustituido por un átomo de fluor, cloro ó bromo, ó un radical metilo, metoxi ó fenoxi en la posición 2- ó 4-.

5
6^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque A representa un radical etileno y X representa un radical fenilo insustituído ó sustituido por un radical fenoxi en la posición 2-, ó en el que A representa un radical trans-vinileno insustituído ó sustituido por un átomo de cloro ó bromo ó un radical metilo ó fenoxi en la posición 2- ó por un radical metoxi en la posición 4-, ó en el que A representa un radical cis-vinileno y X representa un radical fenilo insustituído.

10
7^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque A representa un radical etileno y X representa un radical fenilo sustituido por un radical metilo en la posición 2-, ó por un átomo de fluor en la posición 4-.

15
8^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque A representa un radical etileno y X representa un radical fenilo insustituído ó sustituido por un radical fenoxi en la posición 2-, ó A representa un radical trans-vinileno y X representa un radical fenilo insustituído ó sustituido por un radical etoxien la posición 2-.

20
9^a.- Procedimiento para la obtención de derivados de la morfolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25
Esta Memoria consta de 47 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid - 7 NOV. 1975

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

J. GÓMEZ ACEBO Y RUBER
S. Firmado: L. Genta Fernández

