

20 SET. 1970

ES	466469	A1
FECHA DE PRESENTACION	30.12.70	



Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
..
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COYD AGAK
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS MORFOLINICOS"		
71 SOLICITANTE (ES)		
PRODUCTOS FRUNTOS S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
BARCELONA - C/Suiza, 9		
72 INVENTOR (ES)		
D. Arturo Bladé Font, y D. José Ma. Torres Esteban		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
MARCELINO CURELL SUÑOL		

R-3278-8

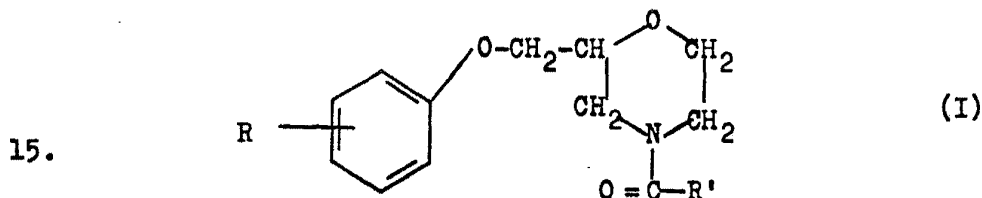
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España, a favor de PRODUCTOS FRUMTOST S.A. en
tidad de nacionalidad española, domiciliada en BARCELONA, -
5. Suiza, 9, por "Procedimiento para la obtención de derivados
morfolínicos". Inventores: Arturo Bladé Font y José Ma. To
rres Esteban. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención, conforme indica su enunciado,
10. se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados
morfolínicos representados por la fórmula general (I). - - -

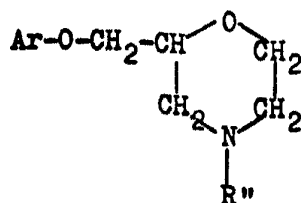


en la que R puede representar un radical metoxi o etoxi en -
posición orto, meta o para, respecto del radical morfolinil-
metoxi, y R' puede representar un radical cualquiera del gru
20. po formado por los radicales hidrógeno, etoxi, metoxi, amino

y dimetilamino. - - - - -

Los derivados ariloximetilmorfolínicos de la fórmula general II. - - - - -

5.



(II)

10. donde Ar es un grupo aromático generalmente substituido por un radical alcoxi, y R'' es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, han adquirido importancia terapéutica en los últimos años por sus potentes acciones sobre el sistema nervioso central [K.B. Mallion y colaboradores, Nature, 238, 157 (1972); Drugs of the Future, 11, 104 (1977)]. - - - - -

15. Uno de los productos más interesantes de esta serie de nuevos fármacos es la 2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina o Viloxazina la cual ha sido recientemente comercializada, ya que resulta particularmente eficaz como medicamento antidepresivo. [W. Lippman y T.A. Pugsley, Canadian Journal of -
20. Physiology and Pharmacology, 54, 494, (1976)]. - - - - -

Se ha encontrado que en los productos de la fórmula general II donde R'' es igual a un átomo de hidrógeno, la acilación del nitrógeno del grupo morfolínico por grupos acilo fácilmente hidrolizables por las enzimas del organismo condu

ce a nuevos derivados con acción prolongada y de menor toxicidad. Estos productos deben considerarse como pro-drogas ya que en el organismo ejercen su acción hidrolizándose enzimáticamente para dar derivados de fórmula general II donde

5. R" es igual a un átomo de hidrógeno, que son los farmacológicamente activos como antidepresores. Terapéuticamente, los nuevos derivados, objeto de la presente invención, tienen las mismas indicaciones que las sustancias de fórmula general II con R" igual a un átomo de hidrógeno, pero con las ventajas ya señaladas. - - - - -

10.

El procedimiento de preparación de los nuevos derivados de fórmula general I consiste en hacer reaccionar las alloximetilmorfolinas representadas por la fórmula general II donde R" sería un átomo de hidrógeno, con reactivos acilantes derivados del ácido fórmico, y en particular con un derivado escogido dentro del grupo formado por el propio ácido fórmico, el anhídrido acetilfórmico, el cloroformiato de etilo, el cloroformiato de metilo, el cloruro de dimetilcarbamoilo y el cianato de potasio o de sodio, considerando en este último caso al ácido cianico como un nitrilo derivado del ácido fórmico. - - - - -

15.

20.

Las reacciones que conducen a los derivados de la fórmula general I se llevan a cabo mediante métodos o técnicas clásicas bien conocidos por los químicos orgánicos por lo que la protección que recaba la presente patente se extiende a las formas de realización esencialmente equivalentes.

25.

POOR
QUALITY

tes a las que se describirán a título de ejemplo, tales como las que se derivan de variar el orden de adición de los reactivos o de los tiempos y disolventes de reacción sin que quede alterada su propia esencialidad. - - - - -

- 5. Para facilitar la comprensión de cuanto antecede a continuación se describen unos ejemplos del procedimiento según la invención. Por razón de su naturaleza puramente ilustrativa dichos ejemplos deben ser considerados sin ningún efecto limitativo en cuanto al alcance de la protección que se solicita. - - - - -
- 10.

Podrán, por lo tanto, introducirse aquellas variantes de detalle que la experiencia aconseje, sin que ello menoscabe la esencialidad del contenido de la invención.- - -

EJEMPLO 1

- 15. N-Formil-2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina.

Se disuelven 0,500 g de 2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina en 5-10 ml de ácido fórmico de 99% y se calienta a 100° durante 24 horas en un frasco herméticamente cerrado. - - -

- 20. Se evapora el ácido fórmico, se añade HCl 2N al residuo y se extrae el producto con cloruro de metileno. - - -

Por evaporación del disolvente queda un residuo aceitoso constituido por N-formil-2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina. Su espectro infrarrojo presenta una absorción característica del grupo N-formilo a 1670 cm^{-1} . - - - - -

EJEMPLO 2

N-Etiloxicarbonil-2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina.

5. Se trata una suspensión de 0,55 g de clorhidrato de 2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina en 15 ml de éter etílico - anhídrido con 0,60 ml de trietilamina. Se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente y se añade una solución de 0,20 ml de cloroformiato de etilo en 10 ml de éter etílico. Después de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El residuo 10. cristaliza espontáneamente. Se disgrega en hexano y se filtra recogiendo 0,39 g de producto con un punto de fusión sobre el banco de Kofler de 73°. - - - - -

Su espectro infrarrojo presenta una banda carbonilo característica a 1715 cm^{-1} . - - - - -

15. EJEMPLO 3

N-Dimetilcarbamoil-2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina.

20. Se trata una suspensión de 0,55 g de clorhidrato de 2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina en 15 ml de éter etílico - anhídrido con 0,6 ml de trietilamina y después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente se enfría a 5° y se agregan 0,20 ml de cloruro de dimetilcarbamoilo disueltos en 15 ml de éter etílico anhídrido. - - - - -

Se agita después a temperatura ambiente durante varias horas, se filtra y el filtrado se concentra la vacío.

El residuo constituido por N-dimetilcarbamoil-2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina es un aceite cuyo espectro infrarrojo muestra una absorción a 1650 cm^{-1} . - - - - -

EJEMPLO 4

5. N-Metoxicarbonil-2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina.

Se trata una suspensión de 0,55 g de 2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina en 15 ml de éter etílico anhidro con 0,6 ml de trietilamina de la manera descrita en los ejemplos 2 y 3. Se enfría después a 5° y se agrega una solución de -

10. 0,16 ml de cloroformiato de metilo en 10 ml de éter etílico. Se agita finalmente durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El residuo cristaliza al enfriar. Se disgrega en hexano y se filtra -

15. obteniendo 0,42 g de N-metiloxicarbonil-2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina, con un punto de fusión sobre el banco de Kofler de 65° y un espectro infrarrojo que presenta a 1700 cm^{-1} una absorción carbonilo característica. - - - - -

EJEMPLO 5

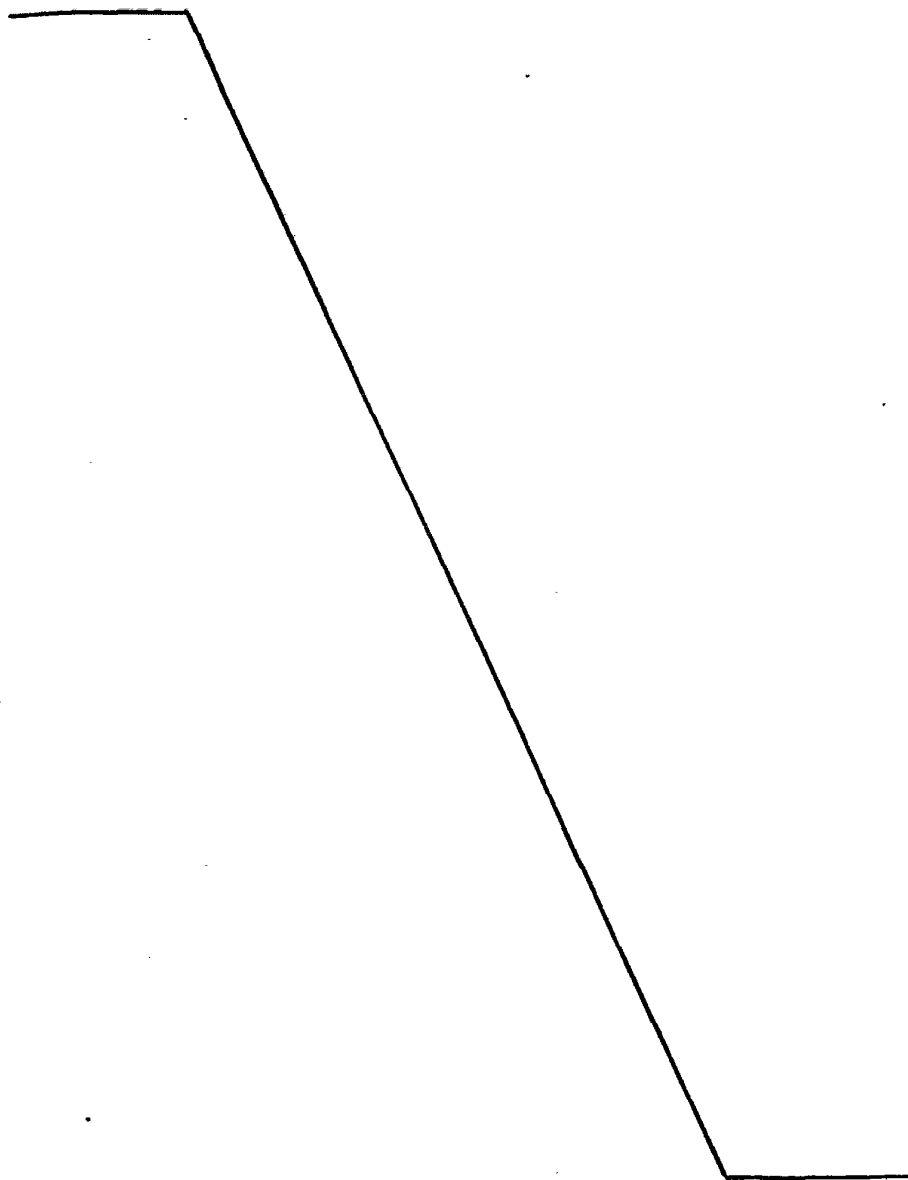
N-Carbamoil-2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina.

20. Se disuelve 1,0 g de clorhidrato de 2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina en 10 ml de agua caliente y se añade a la solución 1,0 g de cianato potásico. Se calienta después a 90° durante una hora. El producto es un aceite que se extrae con cloruro de metileno. - - - - -

Su espectro infrarrojo presenta absorciones características a 3360, 3210 y 1660 cm^{-1} . - - - - -

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

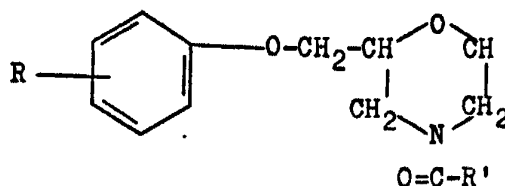
5.



REIVINDICACIONES

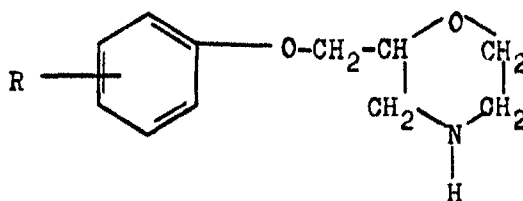
1.- Procedimiento para la obtención de derivados -
morfolínicos, de la fórmula general: - - - - -

5.



en la que R puede representar un radical metoxi o etoxi en
10. posición orto, meta o para, y R' puede representar un radi-
car cualquiera del grupo formado por los radicales hidróge-
no, etoxi, metoxi, amino o dimetilamino, caracterizado por
comprender la acilación de los productos de fórmula general:

15.



donde R tiene el significado antes indicado, con un deriva-
20. do del ácido fórmico escogido dentro del grupo formado por
el propio ácido fórmico, el anhídrido acetilfórmico, el clo-
roformiato de etilo, el cloroformiato de metilo, el cloruro
de dimetilcarbamoilo y el cianato de potasio o de sodio. - -

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-

terizado por hacer reaccionar la 2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina con cloroformiato de etilo en un disolvente adecuado, obteniéndose la N-etiloxicarbonil-2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina. - - - - -

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar la 2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina con cloroformiato de metilo en un disolvente adecuado, obteniéndose la N-metiloxicarbonil-2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina. - - - - -

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar la 2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina con ácido fórmico, obteniéndose la N-formil-2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina. - - - - -

15. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar la 2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina con cloruro de dimetilcarbamoilo en un disolvente adecuado, obteniéndose la N-dimetilcarbamoil-2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina. - - - - -

20. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar la 2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina con cianato potásico en un disolvente adecuado, obteniéndose la N-carbamoil-2-(2-etoxifenoximetil)-morfolina. -

7.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS - MORFOLINICOS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diez hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID 3 0 ENE. 1978

P. A. M. CURELL SUÑOL



MCP