



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 47-2404	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACIÓN 7 AGO. 1978	

PATENTE DE INVENCION

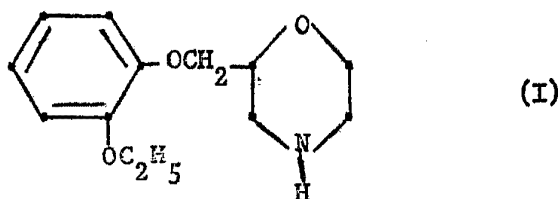
Concedido el Registro de acuerdo con los datos contenidos en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA 2-[(2-ETOXIFENOXI)METIL]-MORFO LINA"		
(71) SOLICITANTE (S) ANPHAR S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE C/. Lérica, 9 MADRID		
(72) INVENTOR (ES) D. ANTONIO GALLARDO CARRERA.		
(73) TITULAR (ES) ANPHAR S.A.		
(74) REPRESENTANTE D ^a M ^a LUISA ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de la 2-[(2-etoxi-fenoxi)metil]-morfolina de fórmula:

5



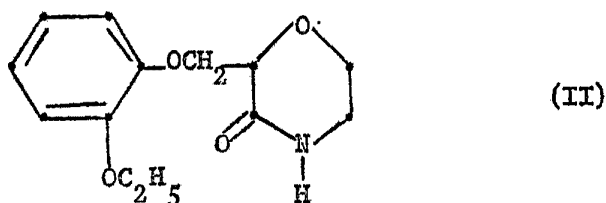
10

Este compuesto, conocido comunmente con el nombre de Viloxacina es un potente antidepresivo de estructura no relacionada con los conocidos compuestos antidepresivos. El gran interés terapéutico de este compuesto ha de terminado el que se hayan desarrollado varios procedimientos de preparación del mismo, los cuales han sido descritos en varias patentes y publicaciones.

15

El procedimiento a que se refiere la presente invención es de gran interés frente a los demás por su sencillez y elevado rendimiento, y consiste en la reducción de la lactama de fórmula:

20



25

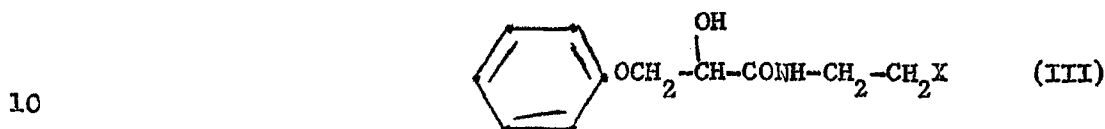
con hidruro de litio y aluminio. La reacción se efectúa utilizando un exceso de hidruro de litio y aluminio en el seno de un disolvente como éster etílico o tetrahidrofurano y a una temperatura comprendida entre 20°C y 67°C. Una vez fi

30

nalizada la reacción se destruye el exceso de hidruro de litio y aluminio con acetato de etilo o disolución acuosa de hidróxido sódico, se filtra, el filtrado se deshidrata y por eliminación del disolvente a vacío, se obtiene el producto deseado.

5

El producto de partida II se obtiene a su vez a partir de la hidroxí-amida de fórmula:



(en donde X es un grupo hidroxilo o un átomo de cloro) por ciclación según los procedimientos conocidos.

Entre otras ventajas, este procedimiento permite que no se requiera una protección previa del grupo -NH- con lo que la reducción de la lactama se efectúa sin necesidad de una desprotección posterior del grupo amino.

15

De esta forma se dispone un procedimiento que por su sencillez y buen rendimiento resulta ventajoso respecto a los conocidos hasta ahora.

20

A continuación se describe un ejemplo ilustrativo:

EJEMPLO:

A una disolución de 37,7 gr. (0,15 moles) de 2-[(2-etoxifenoxi)metil]-norfolin-3-ona en 300 ml. de éster etílico anhidro, se añaden poco a poco una suspensión de 11,4 gr. (0,3 moles) de hidruro de litio y aluminio en 250 ml. de éter etílico anhidro. La mezcla resultante se calienta a ebullición con reflujo durante 12 horas al cabo de las cuales se enfría y se añaden sucesivamente 11,5 ml. de agua 11,5 ml. de disolución acuosa al 15% de hidróxido sódico y

25

30

34,5 ml. de agua. Se filtra la mezcla y la disolución eté-
rea filtrada se deshidrata con sulfato sódico y se destila
a sequedad obteniéndose 34,9 gr. de producto en forma de -
aceite (Rend. 85%). Por salificación con clorhídrico gas
5 en etanol y acetato de etilo (1:1) se obtiene el clorhidrato,
punto de fusión: 187-188°C.

= . =

10

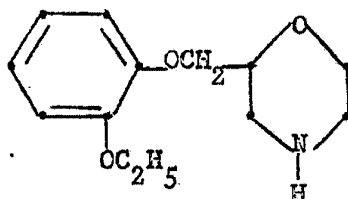
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, lo -
que se declara nuevo y de propia invención comprende las
siguientes reivindicaciones.

15

1.- Procedimiento de preparación de la 2-[(2-
-etoxifenoxi)metil]morfolina, de fórmula:

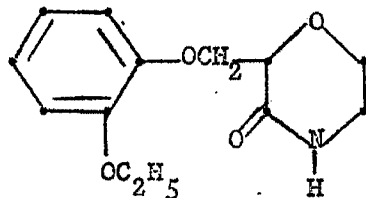
20



(I)

caracterizado porque se reduce la lactama de fórmula:

25



(II)

30

con un exceso de hidruro de litio y aluminio efectuándose
la reducción en el seno de un disolvente como éter etíli-
co o tetrahydrofurano, a una temperatura comprendida entre

20^o y 67^oC; una vez finalizada la reducción se destruye el exceso de hidruro de litio y aluminio con acetato de etilo o disolución acuosa de hidróxido sódico, se filtra, se deshidrata el filtrado por destilación a vacío se obtiene el producto.

2.- Procedimiento de preparación de la 2-[(2-
-etoxifenoxi)metil]-morfolina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 5 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 7 AGO. 1978

D. A.

M.ª LUISA KERN CUYAS
p. p.

mc.

~~ENCARGO DE JOSE F. NICOL~~