



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 87/40

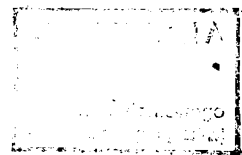
Zgłoszono: 10.08.73 (P. 164605)

Pierwszeństwo: 11.08.72 Wielka Brytania

Int. Cl.² C07D 265/30

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.74

Opis patentowy opublikowano: 15.04.1978



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych morfoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych morfoliny, wykazujących cenne właściwości przeciwdepresyjne.

Nowe związki, wytwarzane sposobem według wynalazku, objęte są wzorem ogólnym 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub grupę aryloksykarbonylową zawierającą do 11 atomów węgla, a R³, R⁴ i R⁵, które mogą być jednakowe lub różne, niezależnie oznaczają atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, chlorowco-alkilowy o 1—3 atomach węgla, alkoksy o 1—10 atomach węgla, grupę alkoksykarbonylową zawierającą do 6 atomów węgla, aroilową do 11 atomów węgla albo rodnik arylowy lub aryloksy do 11 atomów węgla. Wzów 1 obejmuje także farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne tych związków z kwasem.

Nowe związki o wzorze 1 posiadają asymetryczny atom węgla w pozycji 2 (zaznaczonej w tym wzorze) i dzięki temu mogą być wyodrębniane w postaci racemicznej lub dwóch postaciach optycznie czynnych. Wobec tego wynalazek obejmuje wytwarzanie tych związków zarówno w postaci racemicznej jak i obu postaci optycznie czynnych. Metody rozdzielania postaci racemicznej na izomery optycznie czynne są ogólnie znane.

Postacie optycznie czynne związków o wzorze 1 wykazują działanie przeciwdepresyjne w różnym stopniu: związek o konfiguracji absolutnej S wokół atomu węgla w pierścieniu morfoliny zawierającego łańcuch boczny wykazuje to działanie w wyższym stopniu niż związek o konfiguracji R.

Zasady określania konfiguracji absolutnej S i R związków organicznych zostały opisane w Angew. Intern. Ed., 1966

2

5, 385 (autorzy R.S. Cahn, C.K. Ingold i V. Prelog) Konfigurację absolutną związków o wzorze 1 można oznaczyć w oparciu o ich krzywe depresji skręcalności optycznej (DSO), która jest znaną metodą fizykochemiczną opisaną na przykład w książkach „Optical Rotary Dispersion”, Mc Graw-Hill Book Company, Inc., New York, 1960, przez C. Djerassi'ego i w „Stereochemistry of Carbon Compounds”, McGraw-Hill Book Company Inc., New York, 1962, ss. 412—433, przez E.L. Eliel'a. Tak więc pochodna morfoliny o wzorze 1 posiada konfigurację absolutną S, gdy roztwór jej chlorowodoru w metanolu daje tę samą postać (dodatnią lub ujemną) krzywej DSO co chlorowodorek (2S)-2-(2-etoksy-anilino) metylomorfoliny, którego wytwarzanie opisano w przykładzie V.

15 Pod względem budowy chemicznej nowe pochodne morfoliny odpowiadają związkom znanym z polskiego opisu patentowego nr 69864, w których atom tlenu występujący w łańcuchu łączącym pierścień morfoliny z pierścieniem arylowym został zastąpiony atomem azotu. Nieoczekiwany jest przy tym fakt, że związki te mimo zastąpienia tlenu azotem zachowują wysokie działanie przeciwdepresyjne.

25 Wiadomo bowiem z licznych przykładów zarówno z literatury biologicznej jak i chemicznej, że zastąpienie wiązania eterowego pochodzącego od fenolu wiązaniem aminowym pochodzącym od aminy aromatycznej niweczy u tych związków właściwości działania biologicznego albo właściwości te w poważnym stopniu zmniejsza.

30 W odniesieniu do nowych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku szczególnie przemawiający

jest przykład z dziedziny związków blokujących receptory β -adrenergiczne, znanych z polskiego opisu patentowego nr 55434, a które przedstawiono tu wzorem 5 na załączonym schemacie.

W pracy K.B. Mallion'a et. al, Nature, 1972 238, 157—158, została opisana synteza polegająca na przekształceniu związku o wzorze 5 (znanego z cytowanego opisu patentowego nr 55434), posiadającego właściwości blokujące β -receptory, w związek przeciwdepresyjny o wzorze 6 znany z cytowanego opisu patentowego nr 69864.

Wiadomo, że zastąpienie w związku o wzorze 5 wiązania eterowego pochodzącego od związku aromatycznego wiązaniem aminowym pochodzącym od aminy aromatycznej w poważnym stopniu zmniejsza jego zdolność blokowania β -receptorów. Wobec tego należało się spodziewać, że zastąpienie takiego wiązania w cząsteczce o wzorze 6 spowoduje również obniżenie właściwości przeciwdepresyjnych otrzymanego związku. Okazało się jednak, że nie dotyczy to związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, które w przybliżeniu mają takie samo wysokie działanie przeciwdepresyjne, jak związki o wzorze 6 znane z polskiego opisu patentowego nr 69864.

We wzorze 1 jako korzystne znaczenie podstawników wymienienia się następujące:

R^1 — atom wodoru lub grupę fenoksykarbonylową, R^3 , R^4 lub R^5 — atom wodoru, chloru lub fluoru, rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, i-propylowy, trójfluorometylowy, metoksy, etoksy, n-propoksy, n-pentylksoy, n-heksylksoy, n-oktylksoy, metoksykarbonylowy, benzoiłowy, fenyłowy lub fenoksy.

Korzystną grupę stanowią te związki o wzorze 1, w którym R^1 , R^4 i R^5 oznaczają atomy wodoru, a zwłaszcza gdy przy tym R^3 oznacza etoksy, n-propoksy, i-propoksy, II.-rzęd-butoksy lub fenoksy.

Według wynalazku, sposób wytwarzania nowych pochodnych morfoliny o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 , R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenia, w postaci racemicznej lub optycznie czynnej R lub S oraz farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami, polega na tym, że poddaje się hydrogenolizie związek o wzorze 2, w którym R^1 , R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenia, a R^6 oznacza rodnik aryloalkilowy do 11 atomów węgla, użyty w postaci racemicznej lub optycznie czynnej R lub S albo w postaci soli addycyjnej z kwasem, a następnie w przypadku otrzymania produktu w postaci racemicznej produkt ten ewentualnie rozdziela się na postacie optycznie czynne R i S w znany sposób.

W związku wyjściowym o wzorze 2 podstawnik R^6 korzystnie oznacza grupę benzyłową. Hydrogenolizę korzystnie prowadzi się przy użyciu wodoru, w obecności palladu lub platyny, osadzonych na węglu, jako katalizatora, w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, w temperaturze otoczenia, pod ciśnieniem atmosferycznym, przy czym reakcję można przyspieszyć w obecności katalizatora kwasowego, na przykład chlorowodoru.

W celu wytworzenia związku według wynalazku w postaci izomerów R lub S, wytworzony związek racemiczny można rozszcześcić w znany sposób, na przykład przez rozdzielanie za pomocą krystalizacji frakcyjnej mieszaniny diastereoizomerycznych soli addycyjnych tych związków z kwasem optycznie czynnym lub przez użycie do reakcji związku o wzorze 2, który już uprzednio został rozszczeplony w znany sposób.

Związek wyjściowy o wzorze 2 można otrzymać przez poddanie reakcji związku o ogólnym wzorze 3, ze zwią-

kiem o wzorze 4, w którym R^7 oznacza rodnik α -aryloalkilowy, a Z oznacza atom chlorowca, taki jak chlor lub brom, lub rodnik alkano- lub arenosulfonyloksy, na przykład metanosulfonyloksy lub p-toluenosulfonyloksy.

5 Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują aktywność przeciwdepresyjną u zwierząt ciepłokrwistych, co stwierdzono w próbach cofania hipotermii u myszy wywołanej rezerpiną. Wszystkie klinicznie użyteczne środki przeciwdepresyjne powodują podwyższenie 10 ciepłoty u myszy uprzednio poddanych działaniu rezerpiny i badania te przede wszystkim są stosowane przy ustalaniu aktywności przeciwdepresyjnej pokrewnych związków (Askew, Life Sciences, 1963, vol. 2, 725).

Powyższe badania, znane pod nazwą „test RHL”, prowadzi się w następujący sposób: każdej myszy spośród 15 kilku grup po 6 myszy wstrzykuje się podskórnie rezerpinę w postaci fosforanu, w ilości 2 mg/kg wagi ciała w przeliczeniu na zasadę i po upływie 17 godzin rejestruje się temperaturę gastryczną (T_0) każdej myszy za pomocą sondy 20 wprowadzonej przewodem pokarmowym i połączonej z termometrem elektrycznym kalibrowanym z dokładnością do 0,05°C. Natychmiast po zmierzeniu temperatury 6 myszom podaje się doustnie ten sam badany związek, a w próbie porównawczej roztwór soli i po 4 godzinach mierzy się 25 ponownie temperaturę (T_4).

Effekt działania badanego związku oblicza się jako łączną 30 średnią różnicę temperatury $T_4 - T_0$ u 6 myszy w grupie i odnosi się do użytej dawki badanego związku. Stosując odpowiednią dawkę związku określa się ilość podanego 30 związku, przy której łączny średni wzrost temperatury w stosunku do temperatury myszy kontrolnych wynosi 3°C. Dawkę taką, oznaczoną jako dawka ED_{30} , określa się w mg badanego związku na 1 kg wagi ciała.

Wszystkie związki wymienione w tym opisie tytułem 35 przykładu wykazują aktywność w badaniu RHL. Dawka ED_{30} tych związków jest równa albo niższa od 30 mg/kg wagi ciała myszy i nie daje spostrzegalnych objawów toksyczności. Liczne związki, łącznie z 2-(2-etoksyanilino) 40 metylomorfoliną, 2-(2-n-propoksyanilino)-metylomorfoliną, 2-(2-n-butoksyanilino)-metylomorfoliną, 2-(2-etyloanilino)-metylomorfoliną i 2-(2-fenoksyanilino)-metylomorfoliną, podawane myszom w dawkach doustnych 400 mg/kg nie wykazały działania toksycznego.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą 45 być stosowane w postaci środków farmaceutycznych, zawierających jako składnik aktywny nową pochodną morfoliny o wzorze 1 w połączeniu z nietoksycznym, farmaceutycznie dozwolonym rozcieńczalnikiem lub nośnikiem.

Środek farmaceutyczny może być wytwarzany w znany 50 sposób w postaci odpowiedniej do stosowania doustnie lub pozajelitowo, np. jako tabletki, kapsułki, wodne lub olejowe roztwory, zawiesiny lub emulsje, sterylne roztwory lub zawiesiny wodne albo olejowe do zastrzyków, lub proszki do dyspersji.

Środek może również zawierać dodatkowo jeden lub 55 kilka znanych leków z grupy środków neuroleptyczno-uspokajających, na przykład chlorpromazynę, prochlorperazynę, trójfluoroperazynę i haleperidol; inne leki uspokajające i odprężające, takie jak chlordiazapoksyd, fenobarbion i amylobarbiton; środki blokujące adrenergiczne 60 beta-receptory, jak propranolol; leki stosowane w chorobie Parkinsona, takie jak benzheksol i inne środki przeciwdepresyjne, np. ipraminę, desipraminę, amitryptylinę, nortryptylinę, a także leki typu amfetaminy oraz inhibitory 65 monoaminooksydazy, na przykład fenelzynę i mebanazynę.

Korzystną postacią środka farmaceutycznego, odpowiednią do stosowania doustnie w postaci jednostkowej, jest tabletkę lub kapsułkę, zawierającą 20—200 mg związku czynnego, a do zastrzyków domięśniowych lub dożylnych sterylne roztwory wodne, zawierające 0,5—4% wagowych związku czynnego.

Środek farmaceutyczny może być normalnie stosowany do leczenia lub profilaktycznie w chorobach depresyjnych, doustnie w całkowitej dawce dziennej 150—400 mg związku czynnego, lub dożylnie albo domięśniowo w całkowitej dawce dziennej, podawany 2—3 razy dziennie.

Przykład I. Roztwór 2 g dwuchlorowodoru 4-benzylo-2-(2-etoksyanilino)-metylomorfoliny w 50 ml metanolu wytrząsano w atmosferze wodoru, w obecności 5% palladu osadzonego na węglu, jako katalizatora, aż do zaabsorbowania wodoru w ilości równoważnej molowo. Mieszaninę poreakcyjną przesączono, z przesączu odparowano metanol, po czym pozostałość rozpuszczono w wodzie i zalkalizowano roztworem wodorotlenku sodu. Mieszaninę wyekstrahowano eterem trzykrotnie w porcjach po 100 ml, następnie połączone ekstrakty eterowe wysuszono siarczanem magnezu, przesączono i przesącz zadano roztworem eterowym kwasu szczawowego. Wytrącony osad odsączono i przekrystalizowano z acetonu. Otrzymano szczawian 2-(2-etoksyanilinometylo)-morfoliny o temperaturze topnienia 157°C. Temperatura topnienia chlorowodoru, po krystalizacji z etanolu wynosiła 180—182°C, a maleinianu po krystalizacji z mieszaniny metanolu i octanu etylu 143—145°C.

Do roztworu 118,8 g 4-benzylo-2-hydroksymetylomorfoliny w 250 ml suchej pirydyny dodano powoli, w temperaturze 18—25°C, 120,2 g chlorku p-toluenosulfonylu i mieszało w temperaturze otoczenia (około 20°C) w ciągu 20 godzin, po czym pirydynę oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozcieńczono wodą, zalkalizowano roztworem wodorotlenku sodu i ekstrahowano eterem. Roztwór eterowy wysuszono siarczanem magnezu, przesączono, przesącz odparowano do sucha i przekrystalizowano z cykloheksanu (można również zamiast cykloheksanu użyć eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C). Otrzymano 4-benzylo-2-tolueno-p-sulfonyloksymetylomorfolinę o temperaturze topnienia 78—79°C.

Przykład II. Postępowano jak w przykładzie I, stosując, zamiast dwuchlorowodoru 4-benzylo-2-(2-etoksyanilino)-metylomorfoliny, dwuchlorowodorek odpowiedniej pochodnej N-benzyloanilinometylomorfoliny i otrzymano związki o wzorze 1 zestawione w tablicach 1a i 1b:

Tablica 1a

Lp.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵
1	H	H	H	C ₂ H ₅ O
2	H	H	H	F
3	H	H	CH ₃ O	CH ₃ O
4	H	H	H	CH ₃ O

Tablica 1b

Lp.	Środowisko reakcji	sól	Temperatura topnienia	Rozpuszczalnik do krystalizacji
1	metanol	szczawian	156—157	metanol/eter
2	metanol	dwuszcawian	117—119	metanol/eter
3	woda	dwuszcawian	160—161	metanol/eter
4	woda	dwuszcawian	205 (rozkład)	metanol/eter

Dwuchlorowodorek 4-(benzylo-2-)-2-etoksyanilino)-metylomorfoliny użyty jako związek wyjściowy otrzymano w następujący sposób:

Mieszaninę 14,0 g 2-etoksyaniliny i 18,6 g 4-benzylo-2-tolueno-p-sulfonyloksymetylomorfoliny mieszając ogrzewano na łaźni parowej w temperaturze 95°C, w atmosferze azotu, w ciągu 24 godzin, po czym ochłodzono i dodano eteru. Wytrącony osad przekrystalizowano z octanu etylu, otrzymując p-toluenosulfonian 4-benzylo-2-(2-etoksyanilino)-metylomorfoliny o temperaturze topnienia 127°C. Otrzymany toluenosulfonian przeprowadzono w dwuchlorek przez zalkalizowanie otrzymanej soli roztworem wodorotlenku sodu, ekstrakcję eterem i wytrącenie dwuchlorowodoru roztworem chlorowodoru w eterze. Po krystalizacji z mieszaniny metanolu i octanu etylu dwuchlorowodorek 4-benzylo-2-(2-etoksyanilino)-metylomorfoliny wykazywał temperaturę topnienia 226°C.

4-Benzylo-2-tolueno-p-sulfonyloksymetylomorfolinę otrzymano w następujący sposób:

Związki wyjściowe można otrzymać w sposób jak opisano w drugiej części przykładu I, wychodząc z równoważnej ilości odpowiedniej podstawionej aniliny zamiast 2-etoksyaniliny. W ten sposób otrzymano związki o wzorze 2 zestawione w tablicach 2a i 2b:

Przykład III. Postępowano jak w przykładzie I, stosując zamiast dwuchlorowodoru 4-benzylo-2-(2-etoksyanilino)-metylomorfoliny odpowiednią sól 4-benzyloanilinometylomorfoliny i otrzymano odpowiednie związki o wzorze 1 (tabl. 3a i 3b).

Tablica 2a

Lp.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	H	H	C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₅ · CH ₂
2	H	H	H	F	C ₆ H ₅ · CH ₂
3	H	H	CH ₃ O	CH ₃ O	C ₆ H ₅ · CH ₂
4	H	H	H	CH ₃ O	C ₆ H ₅ · CH ₂

Tablica 2b

Lp.	Sól	Tempera- tura topnienia (°C)	Rozpuszczalnik do krystalizacji
1	dwuchlorowodorek	220—222	metanol/octan etylu
2	dwuchlorowodorek	233—236	metanol/octan etylu
3	dwuchlorowodorek, jednowodnian	216—219	metanol/octan etylu
4	dwuchlorowodorek, jednowodnian	232—233	metanol/octan etylu

Tablica 3a

Lp.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵
1	H	H	C ₃ H ₇ O	H
2	H	H	C ₃ H ₇ O	H
3	H	H	CH ₃ O	H
4	H	H	C ₄ H ₉ O	H
5	H	H	C ₆ H ₅ O	H
6	H	H	n-C ₆ H ₁₃ O	H
7	H	H	n-C ₅ H ₁₁ O	H
8	H	H	C ₆ H ₅	H
9	H	H	n-C ₈ H ₁₇ O	H
10	H	H	II-rz-C ₄ H ₉ O	H
11	H	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	H
12	H	H	CH ₃ O ₂ C	H
13	H	CH ₃	CH ₃	H
14	H	H	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O
15	H	H	C ₂ H ₅	H
16	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
17	H	H	CF ₃	H

Tablica 3b

Lp.	Użyta sól	Rozpuszczalnik (środowisko)	Wytw. sól	Temp. top. (°C)	Rozpuszczalnik do krystalizacji
1	2	3	4	5	6
1	p-toluenosulfonian	etanol	chlorowodorek	125—127	etanol/eter
2	„	„	p-toluenosulfonian	70—71	woda
3	p-toluenosulfonian	etanol/woda	p-toluenosulfonian	138—140	etanol/eter
4	dwuchlorowodorek	etanol	szczawian	108—112	„
5	„	„	dwuchlorowodorek	184—188	etanol/aceton
6	p-toluenosulfonian	etanol	szczawian	78—82	etanol/eter
7	„	„	p-toluenosulfonian	117—119	woda
8	„	„	„	146—147	octan
9	„	„	„	80—83	etylu/etanol
10	„	„	wodorowinian	112—114	octan etylu/eter
11	„	woda/etanol	szczawian	167—169 (rozkład)	naftowy
12	„	woda/metanol	p-toluenosulfonian	137—140	aceton
13	dwuchlorowodorek	woda	dwuszcawian	117—123	octan etylu/etanol
14	„	etanol	szczawian	151—153	metanol/eter
15	„	„	„	142—144	metanol/eter
16	„	„	„	141—143	etanol/eter
17	p-toluenosulfonian	„	p-toluenosulfonian	150—153	metanol/eter

Związki wyjściowe można otrzymać postępując jak w drugiej części przykładu I, przy użyciu równoważnej ilości odpowiedniej podstawionej aniliny zamiast 2-etoksy-aniliny. Niektóre z tych związków otrzymuje się przez prowadzenie reakcji w środowisku ksyleny, ogrzewając mieszaninę pod chłodnicą zwrotną w ciągu 48 godzin. Otrzymano odpowiednie związki o wzorze 2, zestawione w tablicach 4a i 4b:

w obecności 0,5 g 5% palladu osadzonego na węglu, jako katalizatora, aż do zaabsorbowania wodoru w ilości równoważnej molowo. Katalizator usunięto przez odsączenie i przesącz odprowadzono do suchości. Pozostałość prze-
5 krystalizowano z mieszaniny metanolu i eteru, otrzymując chlorowodorek 2-(N-fenoksykarbonyloanilino)-metylomorfoliny o temperaturze topnienia 179—181°C.

Chlorowodorek 4-benzyl-2-(N-fenoksykarbonyloanili-

Tablica 4a

Lp.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	H	n-C ₃ H ₇ O	H	C ₆ H ₅ CH ₂
2	H	H	i-C ₃ H ₇ O ₃	H	„
3	H	H	CH ₃ O	H	„
4	H	H	n-C ₄ H ₁₁ O	H	„
5	H	H	C ₆ H ₅ O	H	„
6	H	H	n-C ₆ H ₁₃ O	H	„
7	H	H	n-C ₈ H ₁₇ O	H	„
8	H	H	C ₆ H ₅	H	„
9	H	H	n-C ₈ H ₁₇ O	H	„
10	H	H	II-rzęd-C ₄ H ₉ O	H	„
11	H	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	H	„
12	H	H	(CH ₃ O) ₂ C	H	„
13	H	CH ₃	CH ₃	H	„
14	H	H	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	„
15	H	H	C ₂ H ₅	H	„
16	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	„
17	H	H	CF ₃	H	„

Tablica 4b

Lp.	Sól	Temperatura topnienia (°C)	Rozpuszczalnik do krystalizacji	Użycie ksyleny
1	p-toluenosulfonian	132—134	octan etylu	nie
2	„	129—131	„	nie
3	„	161—162	aceton	nie
4	dwuchlorowodorek	151—154	etanol/eter	nie
5	„	168—174	aceton	tak
6	p-toluenosulfonian	108—109	octan etylu/eter	tak
7	„	130—132	octan etylu	tak
8	„	132—138	ksylen	tak
9	„	110—112	octan etylu/eter naftowy	tak
10	„	158—160	octan etylu	tak
11	p-toluenosulfonian	134—138	octan etylu	tak
12	„	175—177	metanol/eter	tak
13	dwuchlorowodorek	200 (rozkład)	„	nie
14	„	190—198 (rozkład)	„	nie
15	„	146—149	„	nie
16	„	224—227	„	nie
17	chlorowodorek	172—175	„	nie

Przykład IV. Roztwór 9 g chlorowodoru 4-benzyl-2-(N-fenoksykarbonyloanilino)-metylomorfoliny w 75 ml wody i 200 ml etanolu wytrząsano w atmosferze wodoru, 65

no)-metylomorfoliny, użyty jako związek wyjściowy. otrzymano w następujący sposób:

Do roztworu 8,1 g 4-benzyl-2-anilinometylomorfoliny

w 50 ml toluenu i 2 ml heksametylenofosforamidu dodano 8 ml chloromrówczanu fenylu i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Wytrącony biały osad w ilości 10,15 g przekrystalizowano z etanolu, otrzymując chlorowodorek 4-benzyl-2-N-(fenoksykarbonyloanilino)-metylomorfoliny o temperaturze topnienia 248–250°C.

Przykład V. Roztwór 5 g dwuchlorowodoru (2S) 4-benzyl-2-(N-fenoksykarbonyloanilino)-metylomorfoliny w mieszaninie 50 ml etanolu i 5 ml wody wytrąsano w atmosferze wodoru z 0,5 g 5% palladu osadzonego na węglu, aż do zaprzestania absorpcji wodoru. Katalizator odsączono i przesącz odparowano do sucha, otrzymując jako pozostałość 3,7 g dwuchlorowodoru (2S)-2-etoksyanilino(metylomorfoliny w postaci higroskopijnej substancji. Otrzymany dwuchlorowodorek rozpuszczono w 100 ml wody, zalkalizowano roztworem wodorotlenku sodu i wyekstrahowano eterem dwukrotnie w porcjach po 100 ml. Połączone ekstrakty eterowe wysuszono siarczanem magnezu, odsączono i przesącz ostrożnie zmiareczkowano roztworem chlorowodoru w eterze. Po krystalizacji wytrąconego osadu z etanolu otrzymano chlorowodorek (2S)-2-(2-etoksyanilino)-metylomorfoliny o temperaturze topnienia 158–159°C ($\alpha_D^{28} = -2,2^\circ$ ($c = 4$, w metanolu).

Dwuchlorowodorek (2S)-4-benzyl-2-(2-etoksyanilino)-metylomorfoliny, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób:

Do roztworu 18,1 g 4-benzyl-2-(tolueno-p-sulfonyloksy)-etylomorfoliny w 100 ml etanolu dodano roztwór 16,0 g kwasu (+)-tolueno-p-sulfonyloglutaminowego w 50 ml metanolu i pozostawiono do krystalizacji na 12 godzin. Mieszaninę odsączono i pozostałość w ilości 18,3 g przekrystalizowano z 150 ml metanolu, otrzymując 14,0 g soli (2S)-4-benzyl-2-tolueno-p-sulfonyloksy)-metylomorfoliny z kwasem (+)-tolueno-p-sulfonyloglutaminowym, o temperaturze topnienia 184°C. Otrzymaną sól wymieszano z mieszaniną 2N wodorotlenku sodu i eteru, warstwę eterową oddzielono, wysuszono i odparowano eter. Jako pozostałość otrzymano optycznie czystą (2S)-4-benzyl-2-(tolueno-p-sulfonyloksy)-metylomorfolinę w postaci oleju, którą przeprowadzono w chlorowodorek o temperaturze topnienia 150°C. ($\alpha_D^{25} = +19,4^\circ$ ($c = 5$, w metanolu).

Mieszaninę 5,5 g (2S)-4-benzyl-2-(tolueno-p-sulfonyloksy) metylomorfoliny i 10 g o-fenetydyny ogrzewano w ciągu 19 godzin w 95–100°C i w atmosferze azotu. Lepką żywicę ochłodzono, przemyto 250 ml eteru i wytrąsnięto z mieszaniną 250 ml eteru i 250 ml 8% roztworu wodorotlenku sodu. Roztwór eterowy przemyto dwukrotnie wodą w porcjach po 100 ml, wysuszono siarczanem sodu, odsączono i przesącz zadano eterowym chlorowodorek. Wytrącony chlorowodorek przekrystalizowano z mieszaniny metanolu z octanem etylu, otrzymując dwuchlorowodorek (2S)-4-benzyl-2-(2-etoksyanilino)-metylomorfoliny o temperaturze topnienia 232–234°C (z rozkładem), ($\alpha_D^{25} = +34,1^\circ$ ($c = 4$, w metanolu).

Przykład VI. Postępowano jak w pierwszej części przykładu I stosując zamiast dwuchlorowodoru (2S)-4-benzyl-2-(2-etoksyanilino)-metylomorfoliny dwuchlorowodorek izomeru (2R). Otrzymano chlorowodorek (2R)-2-(2-etoksyanilino)-metylomorfoliny o temperaturze topnienia 158–159°C, ($\alpha_D^{27} = +1,8^\circ$ ($c = 4$, w metanolu).

Dwuchlorowodorek (2R)-4-benzyl-2-(2-etoksyanilino)-metylomorfoliny, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób:

Metanolowe ługi macierzyste, otrzymane po oddzieleniu izomeru (S) soli 4-benzyl-2-(tolueno-p-sulfonyloksy)-metylomorfoliny z kwasem (+)-tolueno-p-sulfonyloglutaminowym, jak opisano w przykładzie V; zateżono do 5 małej objętości i dodano roztwór wodorotlenku sodu w celu uwolnienia zasady bogatej w izomer (R). Zasadę wyekstrahowano eterem, ekstrakt przemyto wodą, wysuszono i odparowano do sucha. Oleistą pozostałość rozpuszczono w 30 ml etanolu, dodano roztwór 10,5 g kwasu (+)-0,0-dwubenzoilowinowego w 20 ml etanolu i pozostawiono na 12 godzin do wykrystalizowania osadu, który odsączono i przekrystalizowano z 100 ml etanolu. Otrzymano sól (2R)-4-benzyl-2-(tolueno-p-sulfonyloksy)-metylomorfoliny z kwasem (+)-0,0-dwubenzoilowinowym, o temperaturze topnienia 160°C. Z otrzymanej soli wytworzono w znany sposób, przez zadanie wodorotlenkiem sodu, 10 optycznie czystą (2R)-4-benzyl-2-(tolueno-p-sulfonyloksy)-metylomorfolinę w postaci oleistej, której chlorowodorek posiadał temperaturę topnienia 150°C, ($\alpha_D^{25} = 19,4^\circ$ ($c = 5$, w metanolu).

Postępowano jak w trzeciej części V, stosując zamiast chlorowodoru (2S)-4-benzyl-2-(tolueno-p-sulfonyloksy)-metylomorfoliny chlorowodorek izomeru (2R), otrzymano dwuchlorowodorek (2R)-4-benzyl-2-(2-etoksyanilino)-metylomorfoliny o temperaturze topnienia 232–234°C (rozkład), ($\alpha_D^{29} = -38,7^\circ$ ($c = 4$, w metanolu).

Przykład VII. Postępowano jak w pierwszej części przykładu V, stosując jako związek wyjściowy dwuchlorowodorek (2S)-4-benzyl-2-(2-n-propoksyanilino)-metylomorfoliny, zamiast odpowiadającego mu analogu -(2-etoksyanilino)-. Otrzymano chlorowodorek (2S)-2-(2-n-propoksyanilino)-metylomorfoliny o temperaturze topnienia 154–156°C, ($\alpha_D^{25} = 0,6^\circ$ ($c = 2,5$, w metanolu).

Dwuchlorowodorek (2S)-4-benzyl-2-(2-n-propoksyanilino)-metylomorfoliny, użyty jako związek wyjściowy otrzymano postępując jak w trzeciej części przykładu V, wychodząc z 2-n-propoksyaniliny i ogrzewając w środowisku 40 ksyleny pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Otrzymano dwuchlorowodorek (2S)-4-benzyl-2-(2-n-propoksyanilino)-metylomorfoliny, który po krystalizacji z mieszaniny etanolu o octanu etylu miał temperaturę topnienia 192–195°C, ($\alpha_D^{27} = +37,4^\circ$ ($c = 2,5$, w metanolu).

Przykład VIII. Postępowano jak w pierwszej części przykładu VI, stosując jako związek wyjściowy dwuchlorowodorek (2R)-4-benzyl-2-(2-n-propoksyanilino)-metylomorfoliny, zamiast odpowiadającego mu analogu -(2-etoksyanilino)-. Otrzymano chlorowodorek (2R)-2-(2-n-propoksyanilino)-metylomorfoliny o temperaturze topnienia 152–154°C, ($\alpha_D^{25} = 0,54^\circ$ ($c = 2,4$, w metanolu).

(2R)-4-benzyl-2-(2-n-propoksyanilino)-metylomorfolinę, użytą jako związek wyjściowy, otrzymano w podobny 55 sposób jak opisano w przykładzie V, ogrzewając wyjściową 2-n-propoksyanilinę pod chłodnicą zwrotną w środowisku ksyleny, w ciągu 18 godzin. Po krystalizacji z mieszaniny etanolu i octanu etylu otrzymano (2R)-4-benzyl-2-(2-propoksyanilino)-metylomorfolinę o temperaturze topnienia 60 191–195°C., ($\alpha_D^{26} = 37,5^\circ$ ($c = 2,5$, w metanolu).

Przykład IX. Postępowano jak w pierwszej części przykładu I, wychodząc z odpowiedniej pochodnej 4-benzyl-2-(2-etoksyanilino)-metylomorfoliny. Otrzymano związki o wzorze 1 65 zestawione w tablicach 5a i 5b:

Tablica 5b

Lp.	Sól	Temperatura topnienia (°C)	Rozpuszczalnik użyty do krystalizacji
1	chlorowodorek	179—181	metanol/eter
2	wodoroszczawian	102—106	„
3	„	182—184	„
4	szczawian	172—173	„
5	„	159—162	„
6	półwodzian	86—89	etanol/eter
7	szczawian	164—167 (rozkład)	metanol
8	„	121—124	etanol/octan etylu
9	maleinian	144—146 (rozkład)	izopropanol/eter
10	szczawian	151—153 (rozkład)	etanol/octan etylu
11	szczawian	149—151	metanol/eter

Tablica 5a

Lp.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵
1	C ₆ H ₅ · O · CO	H	H	H
2	H	H	H	H
3	H	H	C ₆ H ₅ CO	H
4	H	H	H	H
5	H	H	CH ₃	H
6	H	H	C ₃ H ₇	CH ₃
7	H	H	C ₆ H ₅ · CH ₂	H
8	H	H	C ₃ H ₇	H
9	C ₆ H ₅ · O · CO	Cl	C ₆ H ₅ O	H
10	H	Cl	C ₆ H ₅ O	H
11	H	Cl	C ₆ H ₅ O	H

Związki wyjściowe otrzymano w sposób jak opisano w drugiej części przykładu I, stosując jako związki wyjściowe równoważną ilość odpowiedniej podstawionej aniliny, zamiast 2-etoksyaniliny.

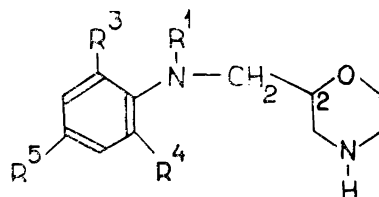
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych morfoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub grupę

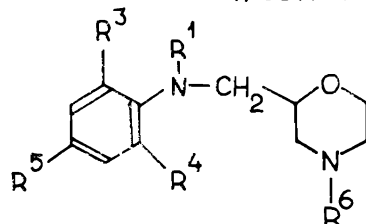
25 aryloksykarbonylową zawierającą do 11 atomów węgla, a R³, R⁴ i R⁵ są takie same lub różne i oznaczają niezależnie atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, halogenoalkilowy o 1—3 atomach węgla, grupę alkoksy'o 1—10 atomach węgla, alkoksykarbonylową do 6 atomów węgla, aroilową do 11 atomów węgla, albo rodnik aryłowy lub aryloksy do 11 atomów węgla, w postaci racemicznej lub optycznie czynnej R lub S oraz farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami, **znamienny tym**, że poddaje się 30 hydrogenolizie związek o ogólnym wzorze 2, w którym R¹, R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenia, a R⁶ oznacza 35 rodnik aryloalkilowy zawierający do 11 atomów węgla, użyty w postaci racemicznej lub optycznie czynnej R lub S albo w postaci soli addycyjnej z kwasem, a następnie w przypadku otrzymania produktu w postaci racemicznej 40 produkt ten (ewentualnie) rozdziela się na postacie optycznie czynne R i S w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrogenolizę prowadzi się przy użyciu wodoru, w obecności 45 palladu osadzonego na węglu, jako katalizatora, w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika.

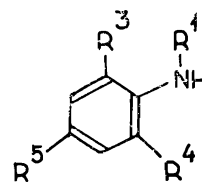
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek wyjściowy o ogólnym wzorze 2, w którym R¹, R⁴ i R⁵ oznaczają atomy wodoru, R³ oznacza grupę etoksy, 50 n-propoksy, izopropoksy, II rzęd-butoksy lub fenoksy.



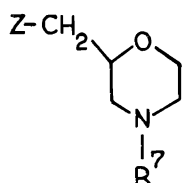
WZÓR 1



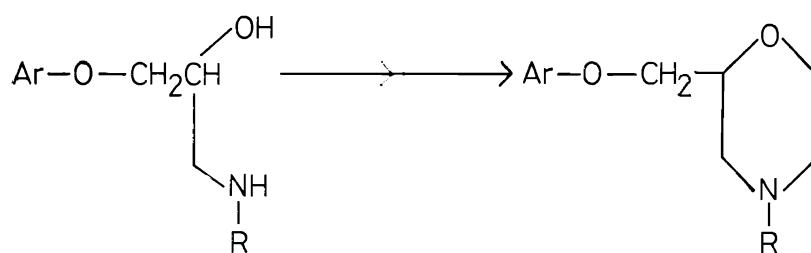
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



Wzór 5

Wzór 6

Schemat