

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

91878

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 12.12.74 (P. 184587)

Pierwszeństwo: 13.12.73
Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.75

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

MKP

C07d 87/28

Int. Cl.²

C07D 265/30

GZYTEL NIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych morfoliny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych morfoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo rodnik alkilowy albo alkoksylowy o 1 – 3 atomach węgla, a A oznacza atom tlenu, albo rodnik o ogólnym wzorze 2, w którym R^2 i R^3 są takie same lub różne i niezależnie oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1 – 3 atomach węgla, a B oznacza atom tlenu albo rodnik metylenowy lub alkilometylenowy ($-\text{CH-alkil}$), w którym alkil zawiera 1 – 3 atomy węgla, oraz farmaceutycznie dozwolonych addycyjnych soli tych związków z kwasami.

Pochodne morfoliny wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują właściwości przeciwdepresyjne.

Stwierdzono, że związki te zawierają co najmniej jeden węgiel asymetryczny w pozycji 2 zaznaczonej we wzorze 1 a ponadto – jeśli A oznacza rodnik o wzorze 2 w którym R^2 i R^3 są różne, to atom węgla, do którego są one przyłączone, jest również asymetryczny. Związek racemiczny o ogólnym wzorze 1, może więc być rozszczepiony na 2 lub 4 enancjomeryczne postaci optycznie czynne. Jest oczywiste, że wynalazek obejmuje swym zakresem postać racemiczną związku o wzorze 1 i każdą enancjomeryczną postać optycznie czynną tego związku.

Szczególną wartością symbolu R^1 jeśli oznacza on atom chlorowca, jest atom chloru lub bromu.

Poszczególnymi grupami związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są związki o ogólnym wzorze 1, w którym:

R^1 oznacza atom wodoru lub chlorowca lub rodnik alkilowy lub alkoksylowy, o 1 – 3 atomach węgla, a A oznacza rodnik o wzorze 2 w którym R^2 i R^3 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1 – 3 atomach węgla, a B oznaczają atom tlenu lub rodnik metylenowy;

R^1 oznacza atom wodoru lub chlorowca lub rodnik alkilowy lub alkoksylowy, o 1 – 3 atomach węgla, a A oznacza rodnik o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 oznaczają atom wodoru, a B oznacza atom tlenu lub rodnik metylenowy;

R^1 oznacza atom wodoru lub chloru, lub rodnik metylowy, metoksykowy lub n-propoksykowy, a A oznacza atom tlenu lub rodnik o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik metylowy, a B oznacza atom tlenu, albo rodnik metylenowy lub metylometylenowy ($-\dot{C}HCH_3$);

R^1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, lub rodnik alkilowy alkoksylowy, o 1 – 3 atomach węgla, a A oznacza rodnik o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1 – 3 atomach węgla, a B oznacza atom tlenu, lub rodnik metylenowy lub alkilometylenowy ($-\dot{C}H\text{-alkil}$), w którym grupa alkilowa ma 1 – 3 atomów węgla;

R^1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, lub rodnik alkilowy lub alkoksylowy, o 1 – 3 atomach węgla, a A oznacza rodnik o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1 – 3 atomach węgla, a B oznacza atom tlenu lub rodnik metylenowy;

R^1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, lub rodnik alkilowy lub alkoksylowy, o 1 – 3 atomach węgla, a A oznacza rodnik o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1 – 3 atomach węgla, a B oznacza atom tlenu;

R^1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, lub rodnik alkilowy lub alkoksylowy, o 1 – 3 atomach węgla, a A oznacza rodnik o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 oznaczają atom wodoru, a B oznacza atom tlenu lub rodnik metylenowy;

R^1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, lub rodnik alkilowy lub alkoksylowy, o 1 – 3 atomach węgla, a A oznacza rodnik o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 oznaczają atom wodoru, a B oznacza atom tlenu;

R^1 oznacza atom wodoru lub chloru, lub rodnik metylenowy, metoksykowy lub n-propoksykowy, a A oznacza rodnik o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik metylowy, a B oznacza atom tlenu, lub rodnik metylenowy lub metylometylenowy ($-\dot{C}HCH_3$);

R^1 oznacza atom wodoru lub chloru, lub rodnik metylowy lub metoksykowy, a A oznacza rodnik o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 oznaczają atom wodoru, a B oznacza atom tlenu lub rodnik metylenowy;

R^1 oznacza atom wodoru lub chloru, lub rodnik metoksykowy lub metylowy, a A oznacza rodnik o wzorze 2, w którym R^2 i R^3 oznaczają atom wodoru, a B oznacza atom tlenu.

Poszczególne związki wytwarzane sposobem według wynalazku są opisane w przykładach a najbardziej korzystnymi związkami są: 2-/4-H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazyon-3-ylo-4-metylo- morfolina i 2-/4H-2,3-dwuhydro-5-metylo-1,4-benzoksazyon-3-ylo-4-metylo- morfolina i sole tych związków, jak określono wyżej.

Odpowiednią solą addycyjną pochodnych morfoliny z kwasem jest np. chlorowodorek, bromowodorek, fosforan, siarczan, cytrynian, octan, maleinian, szczawian.

Według wynalazku sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 i A mają wyżej podane znaczenie przy definiowaniu tego wzoru, polega na zastąpieniu wodorem rodnika α -aryloalkilowego lub alkilowego w związku o ogólnym wzorze 3, w którym R^1 i A mają wyżej podane znaczenie, a R^4 oznacza rodnik α -aryloalkilowy do 11 atomów węgla, korzystnie rodnik benzylowy, lub rodnik alkilowy o 1 – 6 atomach węgla, np. rodnik izopropylowy.

Rodnik α -aryloalkilowy może być zastąpiony wodorem przez hydrogenolizę. Proces hydrogenolizy korzystnie prowadzi się za pomocą wodoru, w obecności palladu osadzonego na węglu jako katalizatora. Proces katalizacyjnej hydrogenolizy dogodnie prowadzi się w temperaturze otoczenia pod ciśnieniem atmosferycznym i można go przyspieszyć w obecności katalizatora kwasowego, np. chlorowodoru.

Można również rodnik α -aryloalkilowy lub alkilowy zastąpić wodorem przez poddanie reakcji związku o wzorze 3, w którym R^1 , R^4 i A mają wyżej podane znaczenia, z chloromrówczanem aryłu lub alkilu, a następnie zastąpienie wytworzonej grupy aryloksy lub alkoksykarbonylowej atomem wodoru. Reakcję z chloromrówczanem, np. fenylu, etylu, lub 2,2,2-trójchloroetylu, prowadzi się w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. toluenu lub chlorku metylenu. Jeśli wytworzoną grupą alkoksykarbonylową jest grupa o co najmniej 3 atomach węgla i jest podstawiona przy atomie węgla w pozycji beta grupy alkilowej co najmniej 1 atomem chloru lub bromu, to rodnik alkoksykarbonylowy można zastąpić wodorem przez reakcję z cynkiem, np. w obecności rozcieńczonego kwasu, np. kwasu octowego. Pochodną arylo- lub alkoksykarbonylową można poddać hydrolizie przez reakcję z kwasem, np. z kwasem solnym lub bromowodorowym, w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, takim jak kwas octowy, etanol lub woda lub mieszanina dwóch z tych składników. Wszystkie powyższe reakcje można przyspieszyć lub zakończyć przez ogrzewanie, np. w temperaturze wrzenia rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika.

W przypadku gdy produkt o wzorze 1 pożądanym jest w postaci enancjomeru optycznego czynnego, wówczas stosuje się substrat o wzorze 3 również w postaci enancjomeru optycznego czynnego, albo otrzymany racemat o wzorze 1 rozdziela się na enancjomery w znany sposób.

Związek wyjściowy o wzorze 3 stosowany w sposobie według wynalazku, można otrzymać przez poddanie reakcji soli sodowej związku o wzorze 4, w którym R^1 i A mają wyżej podane znaczenia, ze związkiem o wzorze 5 w którym Z oznacza atom chloru lub bromu albo grupę tolueno- μ -sulfonyloksy.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku wykazują przeciwdepresyjne działanie u zwierząt ciepłokrwistych, co stwierdzono przeprowadzając standardowe badania zdolności przeciwdziałania obniżenia ciepłoty u mysz wywołanego przez podanie rezerpiny. Efekt ten jest głównie stosowany do ustalenia względnej aktywności przeciwdepresyjnej w badaniach pokrewnych związków chemicznych. Przeciwdziałanie to można wykazać przez cofnięcie hipotermii wywołanej rezerpiną według próby znanej jako test RHL, opisany przez Askew, Life Sciences 1963, 2,725. Przeciwdziałanie można również wykazać przez antagonizm aktywnego związku w wywołaniu hipotermii rezerpiną w próbie znanej jako test RHN, opisany przez Garattini i in. J.Pharm.Pharmacol.1962, 14, 509.

Próbie RHL prowadzi się w następujący sposób:

Myszy utrzymuje się w pomieszczeniu o stałej temperaturze $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ w grupach po 4 zwierzęta. Każdej myszy wstrzykuje się podskórnie rezerpinę w postaci octanu, w ilości 2 mg/kg wagi ciała w przeliczeniu na zasadę i po upływie 17 godzin rejestruje się temperaturę w przełyku każdej myszy za pomocą sondy wprowadzonej przewodem pokarmowym i połączonej z termometrem elektrycznym o dokładności skali $0,1^{\circ}\text{C}$, oznaczając jako temperaturę T_0 . Po zmierzeniu temperatury natychmiast podaje się doustnie myszom badany związek, lub imipraminę, w każdej grupie mysz tę samą substancję i po upływie 4 godzin rejestruje się temperaturę w przełyku, oznaczając jako temperaturę T_4 . Badany związek wstrzykuje się w postaci roztworu, w dawkach 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 mg/kg, przy czym imipraminę stosuje się jako próbkę kontrolną. Po licznych badaniach ustalono, że 3 mg/kg imipraminy powoduje u myszy uprzednio poddanej działaniu rezerpiny średni wzrost temperatury o 3°C , a po dawce 1 mg/kg średni wzrost temperatury o $1,7^{\circ}\text{C}$. Badany związek, który dawał średni wzrost temperatury równy albo wyższy w porównaniu ze wzrostem temperatury przy 1 mg/kg imipraminy w próbie porównawczej z grupą myszy poddanych testowi w tym samym dniu, uznano jako aktywny przy danej dawce.

RHH prowadzi się w następujący sposób.

Myszy utrzymuje się w pomieszczeniu o stałej temperaturze $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ w grupach po 8 zwierząt i rejestruje temperaturę w przełyku za pomocą sondy wprowadzanej przewodem pokarmowym, połączonej z termometrem elektrycznym o dokładności skali $0,1^{\circ}\text{C}$.

Natychmiast, po zmierzeniu temperatury, każdej myszy w poszczególnej grupie podaje się doustnie badany związek lub roztwór soli, jako próbkę kontrolną. Po upływie 1 godziny ponownie mierzy się temperaturę, oznaczając jako T_0 i każdej myszy w poszczególnej grupie wstrzykuje się podskórnie rezerpinę w postaci octanu, w ilości 2 mg/kg wagi ciała, w przeliczeniu na zasadę, po czym mierzy się temperaturę po 2 i 4 godzinach, oznaczając ją jako T_1, T_2 i T_4 . Aktywność badanego związku oblicza się z łącznej średniej obniżki oznaczonej jako T_D przez porównanie z wynikami prób kontrolnych prowadzonych w takich samych warunkach, lecz przy stosowaniu tylko rezerpiny, oznaczanych jako T_R według równania:

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

Symbolem ED_6 oznacza się poziom dawki środka leczniczego, który wywołuje średnią łączną obniżkę temperatury T_D o 6°C w stosunku do próby kontrolnej T_R .

Wszystkie związki wymienione w opisie wykazują według testu RHL lub ED_6 według testu RHH, aktywność poniżej lub równą dawce 100 mg/kg w przeliczeniu na wolną zasadę.

Wodoroszczawian 2-/4H-2,3-dihydro-1,4-benzoksazynon-3-ylo-metylo-/morfoliny wykazuje w dawce doustnej u myszy LD_{50} 800 mg/kg.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być stosowane w postaci preparatów farmaceutycznych, zawierających jako substancję czynną ten związek w połączeniu z nietoksycznym, farmaceutycznie dozwolonym rozpuszczalnikiem lub nośnikiem.

Preparat farmaceutyczny może być wytwarzany w ten sposób w postaci odpowiedniej do stosowania doustnego lub parenteralnego, jako tabletki, kapsułki, wodne lub olejowe roztwory albo zawiesiny, emulsje, sterylne roztwory lub zawiesiny wodne lub olejowe do zastrzyków lub proszki do zawiesin.

Preparat może również zawierać dodatkowo jeden lub kilka znanych leków z grupy środków neuroleptyczno-uspokajających, np. chlorpromazynę, prochlorperazynę, trifluorperazynę i haloperidol, inne leki uspokajające i przeciwdziałające, np. diazepam, oksyd, fenobarbital, amyllobarbiton, środki blokujące betaadrenargiczne, np. propranolol, leki stosowane w chorobie Parkinsona, np. benzhexol i inne środki przeciwdepresyjne, np. imipraminę, doxypaminę, amitrypylinę, nortrypylinę; leki typu emfetaminy i inhibitory monoaminoooksydazy, np. fenelzyna i metmazyna.

Kerzystną postacią preparatu farmaceutycznego, odpowiednią do stosowania doustnego w postaci jednostkowej jest tabletki lub kapsułki, zawierająca 20 - 200 mg składnika czynnego a do zastrzyków domięśniowych lub dożylnych - sterylne roztwory wodne, zawierające 0,5 - 4% wagowych składnika czynnego.

Preparat farmaceutyczny może być normalnie stosowany do leczenia lub profilaktycznie w chorobach depresyjnych, doustnie w całkowitych dawkach dziennych 50 – 1000 mg składnika czynnego lub dożylnie albo domięśniowo w dawce dziennej 10 – 200 mg, podawany 2 – 3 razy dziennie.

Przykład I. Roztwór 10,4 g wodoroszczawianu 4-benzyl-2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfoliny w 50 ml etanolu i 100 ml wody poddawano uwodornieniu w obecności 1 g 5% palladu osadzonego na węglu, w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym, aż do zaabsorbowania 1 równoważnika molowego wodoru. Mieszaninę odsączono i przesącz odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem po czym pozostałość roztało z etanolem i wprowadzono do 20 ml 50% roztworu wodnego wodorotlenku sodu. Po ekstrakcji mieszaniny octanem etylu otrzymano olej, który przetworzono na sól z kwasem maleinowym w zwykły sposób. Po krystalizacji z metanolu otrzymano wodoromaleinian 2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfoliny o temperaturze topnienia 175-177°C.

Wodoroszczawian 4-benzyl-2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfoliny, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Mieszaninę 12,4 g benzyl-2-tolueno-p-sulfonyloksymetylomorfoliny, soli sodowej otrzymanej z 5,1 g 4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynonu-3 i 0,825 g wodoru sodu w 150 ml dwumetyloformamidu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 100°C w atmosferze azotu w ciągu 18 godzin. Dwumetyloformamid odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość wyekstrahowano mieszaniną 200 ml octanu etylu i 200 ml wody. Olej otrzymany z warstwy organicznej przetworzono na sól z kwasem szczawiowym. Po krystalizacji z etanolu otrzymano wodoroszczawian 4-benzyl-2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfoliny o temperaturze topnienia 165-168°C.

Przykład II. Powtórzono proces opisany w przykładzie I, ale z tą różnicą, że zamiast wodoroszczawianu 4-benzyl-2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfoliny, użyto równoważną ilość wodoroszczawianu 4-benzyl-2-/2-keto-1,2,3,4-tetrahydrochinolilo-1-metylo/-morfoliny. Otrzymano po oczyszczeniu surowego produktu przez rozcieranie z octanem etylu, wodoroszczawian 2-/2-keto-1,2,3,4-tetrahydrochinolilo-1-metylo/-morfoliny o temperaturze topnienia 170-175°C.

Wodoroszczawian 4-benzyl-2-/2-keto-1,2,3,4-tetrahydrochinolilo-1-metylo/-morfoliny, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób: powtórzono proces wytwarzania związku wyjściowego w przykładzie I, ale z tą różnicą, że zamiast 4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynonu-3, użyto równoważną ilość 1,2,3,4-tetrahydro-2-oksochinoliny.

Przykład III. Powtórzono proces opisany w przykładzie I, ale z tą różnicą, że zamiast wodoroszczawianu 4-benzyl-2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfoliny, użyto równoważną ilość wodoroszczawianu 4-benzyl-2-/4H-2,3-dwuhydro-2,2-dwumetylo-1,4-benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfoliny. Otrzymano po krystalizacji z metanolu wodoroszczawian 4-benzyl-2-/2-/4H-2,3-dwuhydro-2,2-dwumetylo-1,4-benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfoliny o temperaturze topnienia 187-190°C.

Wodoroszczawian 4-benzyl-2-/4H-2,3-dwuhydro-2,2-dwumetylo-1,4-benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfoliny, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w sposób jak w procesie wytwarzania związku wyjściowego w przykładzie I, stosując równoważną ilość 4H-2,3-dwuhydro-2,2-dwumetylo-1,4-benzoksazynonu-3, zamiast 4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynonu-3. Otrzymano po krystalizacji z etanolu wodoroszczawian 4-benzyl-2-/4H-2,3-dwuhydro-2,2-dwumetylo-1,4-benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfoliny o temperaturze topnienia 165-175°C.

Przykład IV. Powtórzono proces opisany w przykładzie I, ale z tą różnicą, że zamiast racemicznego związku wyjściowego użyto izomer (2S) wodoroszczawianu 4-benzyl-2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfoliny. Otrzymany produkt reakcji przetworzono na sól z kwasem maleinowym w zwykły sposób i przekryształizowano z etanolu. Otrzymano wodoromaleinian (2S) 2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfoliny o temperaturze topnienia 150-152°C, $[\alpha]_D^{25} = -5,8^\circ$ (metanol).

W podobny sposób stosując izomer (2R) 4-benzyl-2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfoliny, otrzymano wodoromaleinian (2R) 2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfoliny o temperaturze topnienia 150-151°C, $[\alpha]_D^{25} = +6,0^\circ$ (metanol).

Izomery (2S) i (2R) 4-benzyl-2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-ylo-4-metylo/-morfoliny otrzymano przez poddanie reakcji izomerów, odpowiednio (2S) i (2R) 4-benzyl-2-tolueno-p-sulfonyloksymetylomorfoliny, z 4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3, w podobny sposób jak opisano przy wytwarzaniu związku wyjściowego w przykładzie I. Otrzymano szczawiany w postaci żywicy, które użyto do reakcji bez dalszego oczyszczania.

Izomery (2S) i (2R) 4-benzyl-2-tolueno-p-sulfonyloksymetylomorfoliny otrzymano w następujący sposób.

Do roztworu 18,1 g i 4-benzyl-2-/tolueno-p-sulfonyloksymetylo/-morfoliny w 100 ml metanolu dodano roztwór 16,0 g kwasu (+)-tolueno-p-sulfonyloglutaminowego w 50 ml metanolu i pozostawiono mieszaninę do krystalizacji w ciągu 12 godzin, po czym mieszaninę przesączono i przesącz odstawił, a otrzymany osad,

w ilości 18,3 g przekrystalizowano z 150 ml metanolu, otrzymując 14,0 g soli (2S)-4-benzyl-2-/tolueno-p-sulfonyloksymetylo/- morfolinę z kwasem (+)-tolueno-p-sulfonyloglutaminowym o temperaturze topnienia 184°C.

Otrzymaną sól mieszano w mieszaninie 2N roztworu wodnego wodorotlenku sodu i eteru, po czym warstwę eterową oddzielono wysuszono i odparowano eter. Otrzymano czystą optycznie (2S)-4-benzyl-2-/tolueno-p-sulfonyloksymetylo/-morfolinę w postaci oleju, którą przetworzono na chlorowodorek, wykazujący temperaturę topnienia $150^\circ / \alpha_D^{25} = +19,4^\circ$ (metanol).

Przesącz uprzednio pozostawiony po krystalizacji odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako pozostałość sól (2R)-1-benzyl-2-/tolueno-p-sulfonyloksymetylo/- morfolinę z kwasem (+)-tolueno-p-sulfonyloglutaminowym.

Otrzymaną sól mieszano w mieszaninie 2N roztworu wodnego wodorotlenku sodu i eteru, po czym warstwę eterową oddzielono, wysuszono, odparowano eter i jako pozostałość otrzymano izomer (2R) w postaci wolnej zasady. Chlorowodorek tej zasady wytworzono w zwykły sposób, otrzymując po krystalizacji z acetonu chlorowodorek (2R)-4-benzyl-2-/tolueno-p-sulfonyloksymetylo/-morfolinę o temperaturze topnienia 150°C, $/\alpha_D^{25} = -19,4^\circ$ (metanol).

Przykład V. Do roztworu 5,27 g 2-/8-chloro-4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-yl-4-metylo-4-fenoksykarbonylomorfolinę w 20 ml kwasu octowego dodano 20 ml stężonego kwasu bromowodorowego i mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono 40 ml wody, zalkalizowano 50% roztworem wodnym wodorotlenku sodu do wartości pH 11 i wyekstrahowano octanem etylu. Z ekstraktu wyodrębniono olej, który przetworzono w zwykły sposób na sól z kwasem maleinowym. Po krystalizacji otrzymano wodoromaleinian 2-/8-chloro-4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-yl-4-metylo-4-fenoksykarbonylomorfolinę o temperaturze topnienia 152-155°C.

2-/8-chloro-4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-yl-4-metylo-4-fenoksykarbonylomorfolinę użyta jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Mieszaninę roztworu 1,7 g 6-chloro-2-nitrofenolu i 2,1 ml chlorooctanu etylu w 12 ml dwumetyloformamidu z 1,5 g węglanu potasu, mieszano w temperaturze 75-80°C w ciągu 3 godzin, po czym mieszaninę poreakcyjną wlało do 120 ml wody i wyekstrahowano czterokrotnie octanem etylu po 50 ml. Po odparowaniu eteru z warstwy organicznej otrzymano jako żółtą, oleistą pozostałość ester etylowy kwasu 2-chloro-2-nitrofenoksyoctowego.

Roztwór 14,6 g esteru etylowego kwasu 6-chloro-2-nitrofenoksyoctowego w 120 ml lodowatego kwasu octowego i 80 ml wody zadano 7,0 g żelaza w proszku, dodając porcjami i ogrzewając mieszaninę pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin stale mieszając. Mieszaninę poreakcyjną przesączono, po czym przesącz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość wyekstrahowano mieszaniną 200 ml octanu etylu i 200 ml wody. Po odparowaniu warstwy organicznej otrzymano stałą substancję którą przekrystalizowano z toluenu, otrzymując 8-chloro-4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3 o temperaturze topnienia 223-226°C (w zatopionej kapilarze).

Powtórzono proces opisany w przykładzie I, ale z tą różnicą, że zamiast 4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynonu-3 użyto jako związek wyjściowy równoważną ilość 8-chloro-4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynonu-3 i po krystalizacji z etanolu otrzymano wodoroszczawian 4-benzyl-2-/8-chloro-4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-yl-4-metylo/- morfolinę o temperaturze topnienia 170-173°C. 5,85 g 4-benzyl-2-/8-chloro-4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-yl-4-metylo/-morfolinę rozpuszczono w 100 ml chlorku metylenu i otrzymany roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z 2,19 ml chloromrówczanu fenylu w ciągu 5 godzin. Z mieszaniny poreakcyjnej odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość roz tarto z 100 ml suchego eteru. Otrzymano 2-/8-chloro-4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-yl-4-metylo-4-fenoksykarbonylomorfolinę o temperaturze topnienia 134-135°C.

Przykład VI. Do roztworu 4,6 g 2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzotiazynon-3-yl-4-metylo-4-/2,2,2-trójchloroetoksykarbonylo/-morfolinę w mieszaninie 100 ml metanolu i 1 ml kwasu octowego dodano 1,0 g pyłu cynkowego i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godzin. Mieszaninę poreakcyjną przesączono i stałą pozostałość wyekstrahowano metanolem w temperaturze wrzenia. Ekstrakt metanolowy i przesącz połączone i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym oleistą pozostałość przetworzono w zwykły sposób na sól z kwasem maleinowym. Sól przekrystalizowano z etanolu, otrzymując wodoromaleinian 2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzotiazynon-3-yl-4-metylo/-morfolinę o temperaturze topnienia 168-172°C.

2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzotiazynon-3-yl-4-metylo-4-/2,2,2-trójchloroetoksykarbonylo/- morfolinę, użyta jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Powtórzono proces opisany w przykładzie I, stosując jako związek wyjściowy równoważną ilość 4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzotiazynonu-3, zamiast 4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynonu-3 i po krystalizacji z etanolu otrzymano wodoroszczawian 4-benzyl-2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzotiazynon-3-yl-4-metylo/-morfolinę o temperaturze topnienia 148-153°C.

Mieszaninę 3,6 g 4-benzyl-2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzotiazynon-3-yl-4-metylo/- morfoliny, 1,54 ml chloromrówczanu 2,2,2-trójchloroetylu i 100 ml chlorku metylenu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym odparowano chlorek metylenu pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszczono w octanie etylu i roztwór przemyto 1N kwasem solnym, następnie 1N roztworem wodnym węgla sodu i w końcu wodą. Roztwór wysuszono, po czym odparowano rozpuszczalnik i oleistą pozostałość w roztworze 400 ml chloroformu oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym, użytym w ilości 60 g. Kolumnę eluowano eterem i otrzymano 2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzotiazynon-3-yl-4-metylo/4-/2,2,2-trójchloroetoksykarbonylo/-morfolinę w postaci jasnożółtego oleju, scharakteryzowanego absorpcją w podczerwieni w pasmach o częstości 1715 i 1670 cm^{-1} .

Przykład VII. Powtórzono proces opisany w przykładzie I, stosując jako związek wyjściowy równoważną ilość odpowiedniej podstawionej 4-benzylmorfoliny, zamiast wodoroszczawianu 4-benzyl-2-/4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynon-3-yl-4-metylo/-morfoliny i otrzymano związki o ogólnym wzorze 6, w którym znaczenie symboli A i R oraz charakterystykę otrzymanej soli podano w tablicy I.

Tablica I

A	R	Sól	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik użyty do krystalizacji
-O-CH ₂ -	5-CH ₃	wodoromaleinian	105-109	metanol
-O-CH ₂ -	6-CH ₃	wodoromaleinian	155-158	etanol
-O-CH ₂ -	6-n-C ₃ H ₇ O	wodoromaleinian	107-113	etanol
-O-CH ₂ -	7-CH ₃	wodoromaleinian	172-175	etanol
-CH/CH ₃ /CH ₂ -	H	wodoromaleinian	150-151*	etanol
-CH ₂ -	H	wodoromaleinian	161-163	metanol
-O-	H	wodoroszczawian	245 (rozkład)	uwodniony metanol

* mieszanina diastereoizomerów 1 : 1.

Odpowiednie podstawione 4-benzylmorfoliny, użyte jako związki wyjściowe, otrzymano w sposób jak opisano w przykładzie I, stosując jako związek wyjściowy odpowiedni cykliczny amid, zamiast 4H-2,3-dwuhydro-1,4-benzoksazynonu-3. Otrzymano związki o ogólnym wzorze 7, w którym znaczenie symboli A i R oraz charakterystykę otrzymanej soli podano w tablicy II.

Tablica II

A	R	Sól	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik użyty do krystalizacji
-O-CH ₂ -	5-CH ₃	wodoroszczawian	olej	-
-O-CH ₂ -	6-CH ₃ O	wodoroszczawian	141-145	aceton
-O-CH ₂ -	6-n-C ₃ H ₇ O	wodoroszczawian	159-163	etanol
-O-CH ₂ -	7-CH ₃	wodoroszczawian	176-179	etanol
-CH/CH ₃ /CH ₂ -	H	wodoroszczawian	63-70	-
-CH ₂ -	H	wodoroszczawian	125-132	etanol
-O-	H	wodoroszczawian	olej	-

4H-2,3-dwuhydro-6-n-propoksy-1,4-benzoksazynon-3, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w sposób jak opisano w Neth. Appl. 6,511, 624 (Chemical Abstracts, 1966, 65, 653), przez wytworzenie odpowiedniej pochodnej metoksylowej. Po krystalizacji z cykloheksanu otrzymano 4H-2,3-dwuhydro-6-n-propoksy-1,4-benzoksazynon-3 o temperaturze topnienia 101,5-103,5°C.

Przykład VIII. Powtórzono czynności opisane w przykładzie I, stosując odpowiednie związki wyjściowe o wzorze 3 i otrzymano produkty o wzorze 8 w postaci wodoromaleinianu, których temperatura topnienia po krystalizacji z metanolu wynosiła odpowiednio jak podano w poniższej tabelicy III.

T a b l i c a I I I

R	Temperatura topnienia °C
Cl	132-137
F	146-148
OCH ₃	165-168

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych morfolin o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo rodnik alkilowy lub alkoksyłowy o 1 - 3 atomach węgla, a A oznacza atom tlenu, albo rodnik o ogólnym wzorze 2, w którym R² i R³ są takie same lub różne i niezależnie oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1 - 3 atomach węgla, a B oznacza atom tlenu, albo rodnik metylenowy lub alkilometylenowy /-CH-alkil/, w którym alkil zawiera 1 - 3 atomy węgla oraz farmaceutycznie dozwolonych addycyjnych soli tych związków z kwasami, z n a m i e n n y t y m , że zastępuje się wodorem rodnik α -aryloalkilowy lub alkilowy w związku o ogólnym wzorze 3, użytym w postaci racemicznej, albo w postaci enancjometrycznej /R/ lub /S/, w którym to wzorze R¹ i A mają wyżej podane znaczenia, a R⁴ oznacza rodnik α -aryloalkilowy do 11 atomów węgla lub alkilowy o 1 - 6 atomach węgla, po czym, w przypadku otrzymania produktu w postaci racemicznej, produkt ten ewentualnie rozdziela się na enancjomery w znany sposób.

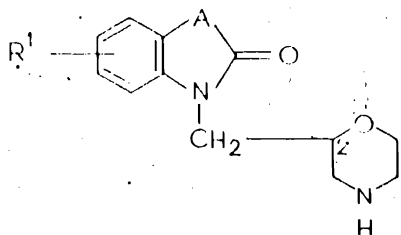
2. Sposób według zastrz.1, z n a m i e n n y t y m , że w związku o wzorze 3, w którym R⁴ oznacza grupę α -aryloalkilową, grupę tę usuwa się na drodze hydrogenolizy, w obecności palladu osadzonego na węglu jako katalizatora.

3. Sposób według zastrz.1, z n a m i e n n y t y m , że przeprowadza się reakcję z chloromrówczanem aryłu lub alkilu a następnie zastępuje wodorem wytworzoną grupę arylo- lub alkilo-oksokarbonyłową.

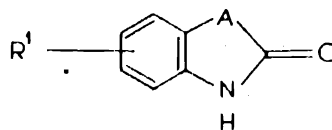
4. Sposób według zastrz.3, z n a m i e n n y t y m , że zastępuje się wodorem grupę arylo- lub alkilo-oksokarbonyłową na drodze hydrolizy w obecności kwasu.

5. Sposób według zastrz.3, z n a m i e n n y t y m , że w przypadku, gdy pochodna zawiera grupę alkoksykarbonyłową o co najmniej 3 atomach węgla i jest podstawiona przy węglu- β co najmniej jednym atomem chloru lub bromu, grupę tę zastępuje się wodorem na drodze reakcji z cynkiem w obecności rozcieńczonego kwasu.

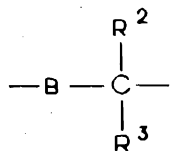
6. Sposób według zastrz.1, z n a m i e n n y t y m , że stosuje się związek wyjściowy o wzorze 3, w którym R¹ i A mają wyżej podane znaczenia, a R⁴ oznacza rodnik benzylowy lub izopropylowy.



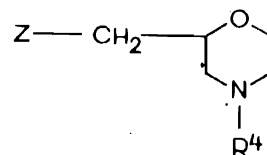
Wzór 1.



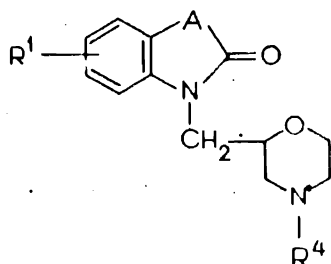
Wzór 4



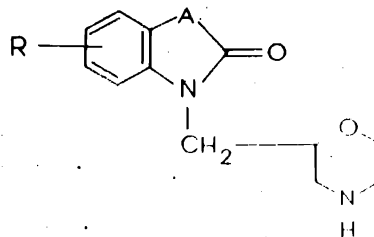
Wzór 2



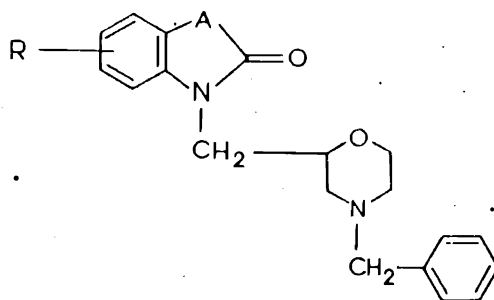
Wzór 5



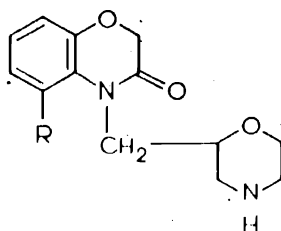
Wzór 3



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8