



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 61890
UTLÄGGNINGSSKRIFT

c

Patentti myönnetty 11 10 1982
 (45) Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 265/30

SUOMI—FINLAND

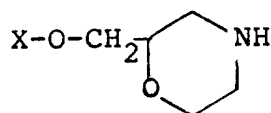
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
 Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning	1718/70
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	17.06.70
(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag	17.06.70
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	21.12.70
(44) Nähtäväkalpanon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.06.82
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	20.06.69
13.10.69 Englanti-England(GB) 31255/69, 50130/69	

- (71) Imperial Chemical Industries Limited, Imperial Chemical House, Millbank, London S.W.1, Englanti-England(GB)
- (72) Stanley Arnold Lee, Macclesfield, Cheshire, Englanti-England(GB)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Uusi menetelmä terapeuttisesti käytettävien 2-aryylioksimetyyli-morfoliinien valmistamiseksi - Nytt förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 2-aryloximetylmorfoliner

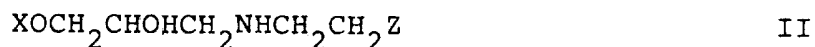
Tämän keksinnön kohteena on uusi menetelmä terapeuttisesti käytettävien 2-aryylioksimetyylimorfoliinien valmistamiseksi, joilla on kaava



I

jossa X on substituomaton fenyyli, 1-naftyyli tai 5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyyli, tai fenyyli, joka on substituoitu kloori-atomilla tai metoksi-, etoksi-, metyyli-, fenyyli-, fenoksi- tai bentsyylioksi-ryhmällä tai korkeintaan kahdella metyyli-ryhmällä.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että yhdiste, jolla on kaava



jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä ja Z on halogeeni-atomi tai sulfonyylioksiiryhmä, ja joka saattaa olla valmistettu in situ saattamalla epoksidi, jolla on kaava



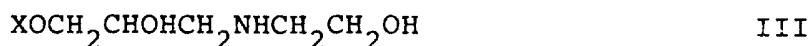
jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



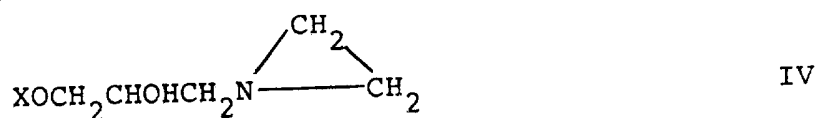
jossa Z tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan emäksen kanssa. Sopiva merkitys Z:lle on kloori- tai bromiatomi tai sulfonyylioksiiryhmä, jolla on kaava $-\text{OSO}_2\text{OR}$, jossa R on vety tai alempi alkyyliryhmä.

Keksinnön mukainen menetelmä toteutetaan laimentimessa tai liuottimessa, esimerkiksi vedessä tai alkoholissa, esimerkiksi metanolissa, etanolissa, isopropanolissa, n-butanolissa, t-butanolissa tai etyleeniglykolissa, tai eetterissä, esimerkiksi dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, tai aromaattisessa hiilivetyliuottimessa, esimerkiksi bentseenissä tai toluenissa, tai joidenkin edellä mainittujen liuottimien seoksessa. Menetelmä voidaan toteuttaa ympäristön lämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi alle reaktioseoksen kiehumapistettä olevassa lämpötilassa, esimerkiksi välillä $0 - 100^\circ\text{C}$, ja erityisesti välillä $40 - 60^\circ\text{C}$. Sopivana emäksenä voidaan mainita alkalimetallihydroksidi tai maa-alkalimetallihydroksidi, esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi tai bariumhydroksidi.

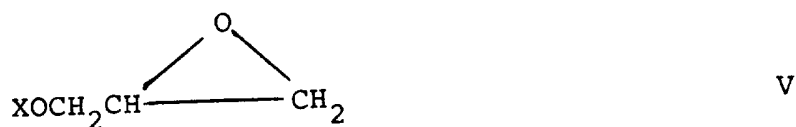
Kaavan II mukainen lähtöaine valmistetaan antamalla alkanoliamiini-johdannaisen, jolla on kaava



tai atsiridiini-johdannaisen, jolla on kaava



jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoida aineen kanssa, joka pystyy korvaamaan päätte-hydroksin yhdisteessä III radikaalilla Z, tai avaamaan atsiridiinirenkaan yhdisteessä IV liittämällä Z ja H. Kun Z on halogeeniatomi, saatetaan yhdiste IV reagoimaan halogeenivedyn kanssa, ja kun Z on sulfonyylioksi, saatetaan yhdiste III reagoimaan kloorisulfonihapon kanssa, tai rikitrioksidipyridiinikompleksin, tai alemman alkyylisulfonylchloridin kanssa. Vaihtoehtoisesti kaavan II mukaista lähtöainetta voidaan saada saattamalla epoksidi, jolla on kaava



jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

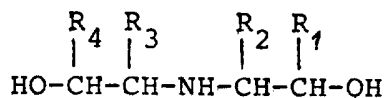


jossa Z tarkoittaa samaa kuin edellä. Tämän reaktion olosuhteet ovat samat kuin keksinnön mukaisen menetelmän, joten muodostunutta kaavan II mukaista lähtöainetta ei tarvitse eristää, vaan se voidaan suoraan sykklisoida.

E erityisen edullisia yhdisteitä, joita voidaan valmistaa keksinnön mukaisella menetelmällä, ovat 2-(o-etoksifenoksimetyyli)-morfoliini ja 2-(m-metoksifenoksimetyyli)morfoliini.

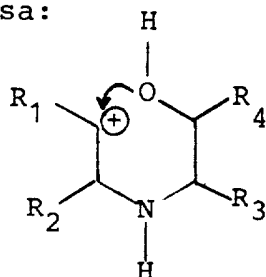
Tiedetään, että keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetuilla 2-aryylioksimetyylimorfoliineilla on arvokkaita terapeuttisia ominaisuuksia, esimerkiksi keskushermostoa rauhoittavia ja tymoleptisiä ominaisuuksia (englantilainen patenttijulkaisu 1 130 405). Nyt on siis keksitty uusi, erikoinen menetelmä näiden arvokkaiden yhdisteiden valmistamiseksi.

Amerikkalaisesta patenttijulkaisusta 2 835 669 on tunnettua valmistaa morfoliinijohdannaisia saattamalla dietanoliamiini-johdannainen, jolla on kaava



VII

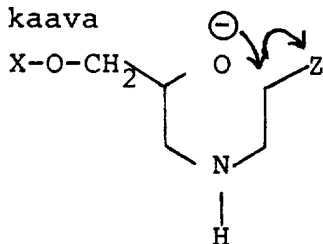
jossa R_1 on fenyyli-ryhmä, R_2 ja R_3 ovat vetyatomeja tai fenyyli- tai alkyyli-ryhmiä, ja R_4 on vetyatomi tai fenyyli-ryhmä, reagoimaan väkevän hapon kanssa huoneen lämpötilassa tai laimean hapon kanssa lämmittäen. Tämä menetelmä on esimerkki hyvin tunnetusta hapolla katalysoidusta 1,5-diolin syklistoisinnista, joka epäilemättä perustuu primäärin hydroksiryhmän reaktioon bentsyyli-karbonium-ionin kanssa:



VIII

Samanlainen tilanne esiintyy suomalaisessa patenttihakemuksessa 668/68.

Tämän keksinnön mukainen menetelmä etenee sen sijaan anionin kautta, jolla on kaava



IX

joka saa aikaan nukleofiilisen korvausreaktion siinä hiiliatomissa, jossa ryhmä Z on. Edellä mainitut menetelmät eroavat tämän keksinnön mukaisesta menetelmästä seuraavissa suhteissa:

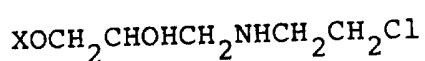
1) Tunnetut menetelmät käsittävät dietanoliamiini-johdannaisen, joka sisältää aktivoitun (bentsyyli-ryhmä) sekundäärin hydroksiryhmän, joka on sitoutunut aromaattiseen renkaaseen ryhmän $-CH<$ välityksellä, kun taas tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä sekundäärinen hydroksiryhmä ei ole samalla tavalla aktivoitu, vaan on sitoutunut aromaattiseen renkaaseen ketjun $O-CH_2-CH<$ välityksellä. 2) Tunnetut menetelmät tapahtuvat hapon läsnäollessa, kun taas tämän keksinnön mukainen menetelmä tapahtuu emäksen läsnäollessa.

3) Tunnetut menetelmät tapahtuvat bentsyyli-karbonium-ioni-välivaiheen kautta, kun taas tämän keksinnön mukainen menetelmä

mukainen menetelmä tapahtuu happi-anionin kautta.

4) Tämän keksinnön mukaisen menetelmän tuotteita ei voida valmistaa edellä mainituilla tunnetuilla menetelmillä. On käsitelty kaavan III mukaisia yhdisteitä hapon vesi - vast. etanoli-liuoksella, mutta sellaista tuotetta, joka sisältäisi morfoliini-rengassysteemin, ei ole saatu.

Tunnetun Williamson-eetterisynteesin mukaan poistuva ryhmä, tavallisesti halogeeniatomi, korvataan alkoksidi-ionilla, jolloin molekyyllillä ei yleensä ole muuta mahdollisuutta kuin muodostaa eetteri. Yleensä ainoa vaihtoehto olisi, että alkoksidi toimisi emäksenä ja aikaansaisi halogeenivedyn poistumisen, muodostaen siten olefiinin, vain intramolekulaarisen Williamson-reaktion ollessa kysymyksessä on olemassa muitakin mahdollisuuksia. Lisäksi Williamsonin reaktiossa tarvitaan vahva vedetön emäs alkoksidi-ionin kehittämiseen (lukuunottamatta erikoista-pausta, jossa alkoholi on fenoli; tässä tapauksessa hydroksiryhmä on suhteellisen hapan ja sentähden voidaan käyttää vesipitoista emästä)). Ei ole ennustettavissa, että kaavan XI



XI

mukaisen yhdisteen hydroksiryhmä olisi yhtä hapan kuin vastaava fenoliryhmä, ja että syklistointi tässä tapauksessa tapahtuu vesipitoisen emäksen vaikutuksesta. Vesipitoisen emäksen käyttö normaalissa Williamson-reaktiossa ei kehittäisi anionia alkoholista, vaan ainoastaan hydrolysoisi alkyylihalogenidin.

Edellä mainituista syistä keksinnön mukainen menetelmä on uusi, ja myös hyvin yllättävä, kun otetaan huomioon lukuisat reaktiovaihtoehdot, nimittäin

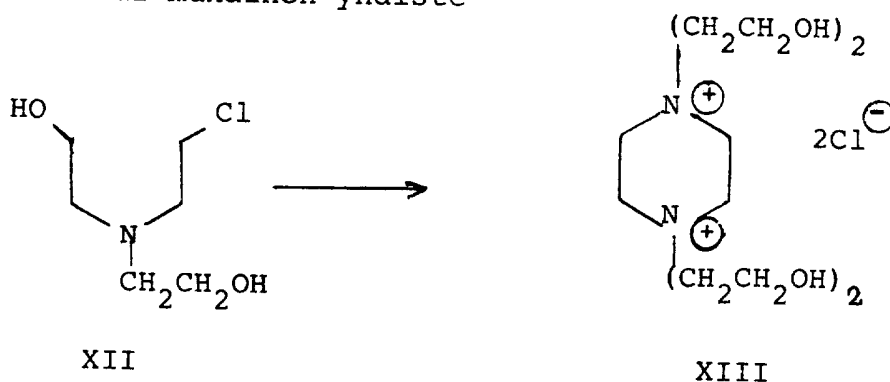
1) nukleofiilinen hydrolyysi, jolloin syntyisi substituoitu dietanoliamiini, jolla on edellä esitetty yleinen kaava VII,

2) yhdisteen HX lohkaisu, jolloin muodostuisi kaavan ---NCH=CH₂ mukainen olefiini,

3) atsiridiinin muodostuminen; kuten tunnettua tyyppi on nukleofiilisempi kuin happi, joten käsiteltäessä edellämainttua kaavan II mukaista yhdistettä (jossa sivuketjun typpiatomissa on vetyatomi) vedellä laimennetulla emäksellä, on odotettavissa, että muodostuu atsiridiineja (vrt. hyvin tunnettu etyleeni-imiinin

synteesi lähtien 2-aminoetyylivetysulfaatista, joka on sama aine kuin se, jota käytetään tämän keksinnön mukaisesti lähtöaineena valmistettaessa kaavan II mukaista yhdistettä; ensin mainittu synteesi suoritetaan natriumhydroksidin läsnäollessa (ks. Organic Syntheses, Collected Volume IV, sivu 433), ja

4) dimeroituminen; kirjallisuudesta löytyy yksi ainoa sellainen tapaus, jossa käsitellään kaavan II mukaisen yhdisteen sivuketjurakennetta omaavaa yhdistettä emäksellä, nimittäin Cranen ja Rydonin artikkeli (J. Chem. Soc. 1947, 527 - 530); tässä artikkelissa on selitetty (sivu 529, 6. rivi alhaalta) kaavan XII mukaisen yhdisteen reaktio natriumetoksidin kanssa, jolloin muodostuu kaavan XIII mukainen yhdiste



Siten olisi odotettavissa, että kaavan II mukainen yhdiste dimeroituisi kaavan XIII mukaisen yhdisteen kanssa analogiseksi yhdisteeksi.

Kaavan II mukainen yhdiste ei kuitenkaan reagoi siten kuin olisi odotettavissa; se ei valitse mitään edellä luetelluista neljästä reaktiovaihtoehdosta. Täysin yllättävästi muodostuu 2-(aryylioksimetyyli)morfoliinijohdannainen, hyvällä saannolla. Tämä on täysin uusi reaktio, tekniikan taso huomioon ottaen. Päinvastoin jokaisen tekniikan tasoa esittävän julkaisun perusteella on odotettavissa aivan toisenlainen käyttäytyminen.

Keksintöä valaistaan seuraavin esimerkein:

Esimerkki 1

Jäähdytetään pyridiiniä (25 ml) lämpötilaan 5°C ja lisätään kloorisulfonihappoa (3,5 ml, 5,9 g) tiipoittain pitäen lämpötilaa 10°C alapuolella. Sitten lisätään liuos, jossa on 1-(o-etoksi-fenoksi)-3-hydroksietyyliamino-3-propanolia (12,5 g) pyridiinissä (25 ml), ja seos pidetään 25°C lämpötilassa 3 tuntia, jonka jälkeen

haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Öljymäinen jäännös lisätään liuokseen, joka koostuu natriumhydroksidista (6 g), etanolista (66 ml) ja vedestä (33 ml) ja seosta lämmitetään palautustislausolosuhteissa 24 tuntia. Etanolia poistetaan tislaamalla, lisätään vettä (100 ml) ja seos uutetaan kolme kertaa eetterillä (3 x 75 ml). Yhdistetyt uutteen kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Öljymäinen jäännös liuotetaan isopropanoliin (5 ml), lisätään väkevää kloorivetyhappoa (2,2 ml) ja etyyliasetaattia (200 ml), ja seos jäädytetään ja suodatetaan, jolloin saadaan 2-(o-etoksifenoksimetyyli)-morfoliinihydrokloridi, sp. 185°C (2,65 g).

Lähtöaineena käytetty 1-(o-etoksifenoksimetyyli)-3- β -hydroksietyyliamino-2-propanoli valmistetaan seuraavasti:

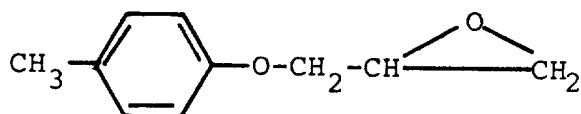
Lämmitetään etanoliamiinia (80 ml) 50°C:een ja raakaa (83-%) 1,2-epoksi-3-(o-etoksifenoksi)propania (34,5 g) lisätään tiipoittain pitäen lämpötilaa 65°C alapuolella. Seos pidetään 60°C lämpötilassa 2 tuntia, jäädytetään ja lisätään laimeaa kloorivetyhappoa, kunnes seoksen pH on 2, jonka jälkeen seos uutetaan etyyliasetaatilla (250 ml) ja uute poistetaan. Vesifaasi tehdään emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella ja uutetaan kolme kertaa etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt uutteen kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin ja jäännös kiteytetään etyyliasetaatin ja petrolieetterin (kp. 40 - 60°C) seoksesta, jolloin saadaan 1-(o-etoksifenoksi)-3- β -hydroksietyyliamino-2-propanolia (21 g), sp. 75 - 77°C.

Esimerkki 2

Liuos, jossa on 1,2-epoksi-3-(o-tolyylioksi)propania (1 ekvivalentti), 2-aminoetyyli-vetysulfaattia (3 ekvivalenttia) ja natriumhydroksidia (3 ekvivalenttia) veden (5ml jokaista g natriumhydroksidia kohden) ja dioksaanin (8 ml jokaista g natriumhydroksidia kohden) seoksessa, kuumennetaan palautustislausolosuhteissa 90 minuuttia. Natriumhydroksidiliuosta (10 ekvivalenttia 70-% (p/t) vesiliuoksena) lisätään ja seos kuumennetaan palautustislausolosuhteissa 6 tuntia. Seos jäädytetään ja uutetaan kahdesti tolueenilla, ja yhdistetyt tolueeniutteen uutetaan kahdesti 2-n rikkihapolla.

Yhdistetyt happamet uutteen tehdään emäksisiksi natriumhydroksidiliuoksella ja seos uutetaan kahdesti toluenilla. Yhdistetyt tolueniuutteet pestään vedellä ja tolueni poistetaan haihuttamalla alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan etyyliasettaattiin ja liuos kromatografoidaan piidioksidipylväällä (200 ml) käyttäen ensin etyyliasettaattia (5 x 200 ml) ja sitten etyyliasettaatin ja etanolin seosta (4:1 t/t) eluanttina. Eluointia seurataan ohutkerroskromatografian avulla (silikageeli GF 254, eluentti etyyliasettaatin ja etanolin ja trietyyliamiinin seos (100:10:3); $R_f = 0,26$), ja 2-(o-tolyylioksimetyyli)-morfoliinia sisältävät fraktiot (n:o 9 - 11, 3 x 200 ml) yhdistetään ja haihduutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan metanoliin ja liuos lisätään oksaalihapon metanoliliuokseen. Etyyliasettaattia lisätään ja seos jäädytetään, kunnes kiteytyminen on täydellinen. Seos suodatetaan ja sakka pestään etyyliasettaatilla ja kuivataan; saadun puhtaan 2-(o-tolyylioksimetyyli)-morfoliinivetyoksalatin sulamispiste on 119°C .

Lähtöaineena käytetty 1,2-epoksi-3-(o-tolyylioksi)-propaani, jonka kaava on



valmistetaan seuraavasti:

Liuos, jossa on o-kresolia (1 ekvivalentti), epikloorihydriiniä (1,5 ekvivalenttia) ja natriumhydroksidia (1,2 ekvivalenttia) vedessä (10 ml jokaista g natriumhydroksidia kohden) sekoitetaan 20°C lämpötilassa 16 tuntia. Seos uutetaan kahdesti etyleenidikloridilla ja yhdistetyt uutteen kuivataan ja haihduutetaan kuiviin. Öljymäisenä jäännöksenä saatua raakaa epoksidia käytetään sinänsä ilman lisäpuhdistuksia. Raaka-aineen epoksisisältö voidaan määrittää lisäämällä tunnettu määrä liuosta, jossa on vesipitoista kloorivetyhappoa dioksaanissa, raakaepoksidin näytteeseen, ja toteamalla kuluneen kloorivetyhapon määrä titraamalla kloorivetyhapon ylimäärää natriumhydroksidin metanoliliuoksella.

Esimerkki 3

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähdetään 1,2-epoksi-3-(o-kloorifenoksi)propaanista. Saadun 2-(o-kloorifenoksimetyyli)-morfoliini-vetyoksalatin sulamispiste on 143°C .

Esimerkki 4

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähdetään 1,2-epoksi-3-(p-kloorifenoksi)propanista. Saatu 2-(p-kloorifenoksimetyyli)-morfoliini-vetyoksalaatti sulaa 164°C :ssa.

Esimerkki 5

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähdetään 1,2-epoksi-3-naft-1-yyli-oksipropaanista. Saatu 2-(naft-1-yylioksimetyyli)-morfoliini-vetyoksalaatti sulaa 161°C :ssa.

Esimerkki 6

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähdetään 1,2-epoksi-3-(o-metyylitiofenoksi)propanista. Saatu 2-(o-metyylitiofenoksimetyyli)morfoliini-vetyoksalaatti sulaa $174 - 177^{\circ}\text{C}$:ssa.

Esimerkki 7

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähdetään 1,2-epoksi-3-(o-bentsyylioksifenoksi)propanista. Saatu 2-(o-bentsyylioksimetyyli)morfoliini-vetyoksalaatti sulaa $164 - 167^{\circ}\text{C}$:ssa.

Esimerkki 8

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähdetään 1,2-epoksi-3-(o-fenyylifenoksi)propanista. Muodostunut 2-(o-fenyylifenoksimetyyli)morfoliini muutetaan hydrokloridiksi, sp. $159 - 163^{\circ}\text{C}$ (uudelleenkitetty metanoli/etyyliasettaatti-seoksesta).

Esimerkki 9

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähdetään 1,2-epoksi-3-(m-tolyylioksi)propanista. Muodostunut 2-(m-tolylioksimetyyli)-morfoliini-vetyoksalaatti sulaa $157 - 160^{\circ}\text{C}$:ssa (uudelleenkitetty metanoli/etyyliasettaattiseoksesta).

Esimerkki 10

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähdetään 1,2-epoksi-3-(m-kloorifenoksi)propanista. Muodostunut 2-(m-kloorifenoksimetyyli)morfoliini-vetyoksalaatti sulaa $144 - 147^{\circ}\text{C}$:ssa (uudelleenkitetty metanoli/etyyliasettaatti-seoksesta).

Esimerkki 11

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähdetään 1,2-epoksi-3-(m-etoksifenoksi)propanista. Muodostunut 2-(m-etoksifenoksimetyyli)morfoliini-vetyoksalaatti sulaa $155 - 157^{\circ}\text{C}$:ssa (uudelleenkitetty metanoli/etyyliasettaattiseoksesta).

Esimerkki 12

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähdetään 1,2-epoksi-3-(m-fenoksifenoksi)propanista. Muodostunut 2-(m-fenoksifenoksimetyyli)morfoliini-vetyoksalaatti sulaa 132 - 134°C:ssa (uudelleenkiteytetty etanolista).

Esimerkki 13

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähdetään 1,2-epoksi-3-(5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yylioksi)propanista. Muodostunut 2-(5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yylioksimetyyli)morfoliini-vetyoksaalaatti sulaa 186 - 189°C:ssa (uudelleenkiteytetty metanoli/etyyliasettaattiseoksesta).

Esimerkki 14

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähdetään 1,2-epoksi-3-(2,5-dimetyylifenoksi)propanista. Muodostunut 2-(2,5-dimetyylifenoksimetyyli)morfoliini-vetyoksalaatti sulaa 118 - 119°C:ssa (uudelleenkiteytetty metanoli/etyyliasettaatti-seoksesta).

Esimerkki 15

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähdetään 1,2-epoksi-3-(3,5-dimetyylifenoksi)propanista. Muodostunut 2-(3,5-dimetyylifenoksimetyyli)morfoliini muutetaan hydrokloridiksi, joka sulaa 156 - 158°C:ssa (uudelleenkiteytetty metanoli/etyyliasettaatti-seoksesta).

Esimerkki 16

Menetellään kuten esimerkissä 2, mutta lähdetään 90,0 g:sta 1,2-epoksi-3-(m-metoksifenoksi)propania. Muodostunut 2-(m-metoksifenoksimetyyli)morfoliini erotetaan tislaamalla tyhjöissä, jolloin saadaan 54,2 g puhdasta emästä, kp. 110 - 115°C/0,02 torr.

Esimerkki 17

Seosta, jossa on raakaa (81,5 %) 1,2-epoksi-3-(o-etoksifenoksi)propania (47,6 g), metanolia (60 ml), 2-aminoetyylivetysulfaattia (141 g) ja 74-% paino/tilav. vesipitoista natriumhydroksidiliuosta (51 ml), sekoitetaan 25°C:ssa kaksi tuntia. Näin välituotteena muodostunutta 2-[3-(o-etoksifenoksi)-2-hydroksi-propyyli]aminoetyylivetysulfaattia ei eristetä vaan sykloidetaan in situ lisäämällä vielä natriumhydroksidiliuosta (45 ml) ja kuumentamalla sekoittaen 50°C:ssa 25 tuntia. Reaktioseos laimennetaan vedellä ja uutetaan kolmella annoksella eetteriä. Yhdistetty eetteriuute pestään 50-% paino/tilav. suolaliuoksella, kuivataan

magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan eetteri alennetussa paineessa. Öljymäistä jäännöstä käsitellään eetteripitoisella kloorivedyllä ja saatu jähmeä aine (sp. 180°C) kiteytetään uudelleen etanolista antamaan 2-(o-etoksifenoksimetyyli)morfoliinihydrokloridi, sp. $186 - 187^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 18

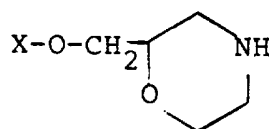
Esimerkin 17 ensimmäinen osa toistetaan ja välituotteena muodostunut 2-/3-(o-etoksifenoksi)-2-hydroksipropyli/aminoetyylivetysulfaatti eristetään seuraavasti:

Liuoksen pH asetetaan arvoon 6 kloorivetyhapolla, saostunut suola suodatetaan erilleen ja suodosta uutetaan kloroformilla (2 x 100 ml). Kloroformiuutetta ravistellaan veden kanssa antamaan kolme kerrosta. Keskikerrosta ravistellaan veden ja etyyliasetaatin kanssa ja saatu alempi kerros haihdutetaan kuiviin antamaan öljy, joka kiteytyy hierrettäessä asetonilla. Raakaa jähmeätä ainetta kuumennetaan palautusjäähdyttäen isopropanolin (1,4 l) kanssa, suodatetaan kuuma suspensio ja suodoksen annetaan jäähtyä. Erottuva kiteinen sakka kiteytetään uudelleen isopropanolista, jolloin saadaan 2- $\sqrt{3}$ -(o-etoksifenoksi)-2-hydroksipropyli]aminoetyylivetysulfaatti, sp. 164°C .

Seosta, jossa on 2- $\sqrt{3}$ -(o-etoksifenoksi)-2-hydroksipropyli]-aminoetyylivetysulfaattia (2 g), metanolia (1,5 ml) ja 74-% paino/tilav. vesipitoista natriumhydroksidiliuosta (3,3 ml), kuumennetaan 50°C :ssa sekoittaen 25 tuntia. Reaktioseos laimennetaan vedellä ja uutetaan kolmella annoksella eetteriä. Yhdistetty eetteriuute pestään 50-% paino/tilav. suolaliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja eetteri haihdutetaan alennetussa paineessa. Öljymäistä jäännöstä käsitellään kloorivedyn eetteriliuoksella ja syntynyt kiinteä aine kiteytetään uudelleen etanolista, jolloin saadaan 2-(o-etoksifenoksimetyyli)morfoliinihydrokloridi, sp. $186 - 187^{\circ}\text{C}$.

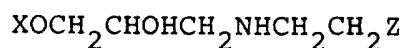
Patenttivaatimus:

Uusi menetelmä terapeuttisesti käytettävien 2-aryylioksi-
metyylimorfoliinien valmistamiseksi, joilla on kaava



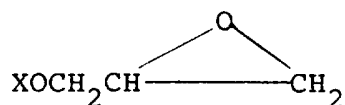
I

jossa X on substituoitumaton fenyyli, 1-naftyyli tai 5,6,7,8-tetra-
hydro-1-naftyyli, tai fenyyli, joka on substituoitu kloori-
milla tai metoksi-, etoksi-, metyyli- tai fenoksi- tai
bentsyylioksi- tai korkeintaan kahdella metyyli-
t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava



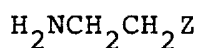
II

jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä ja Z on halogeeniatomi tai
sulfonyyliryhmä, ja joka saattaa olla valmistettu in situ saatta-
malla epoksidi, jolla on kaava



V

jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa,
jolla on kaava



VI

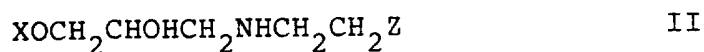
jossa Z tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan emäksen
kanssa.

Patentkrav:

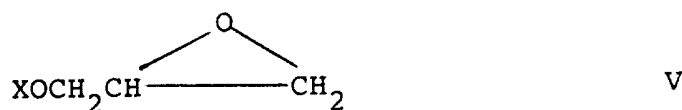
Nytt förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 2-aryloximetylmorfoliner med formeln



där X är en osubstituerad fenyl, 1-naftyl eller 5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyl, eller en fenyl som är substituerad med en kloratom eller en metoxi-, etoxi-, metyltio-, fenyl-, fenoxi- eller bensyloxigrupp eller med högst två metylgrupper, k ä n - n e t e c k n a d därav, att en förening med formeln



där X har den ovan definierade betydelsen och Z är en halogenatom eller en sulfonyloxigrupp, vilken förening kan vara framställd in situ genom omsättning av en förening med formeln



där X betecknar detsamma som tidigare, med en förening med formeln



där Z betecknar detsamma som tidigare, omsättes med en bas.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: -Offentliga finska patentansökningar: 668/68 (C 07 d 87/42).

Patenttijulkaisuja: -Patentskrifter: Suomi-Finland (FI) 47 373 (C 07 d 87/32).

Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland (DE) 973 048 (12 p 3).

USA (US) 2 835 669 (260-247).

Muita julkaisuja: -Andra publikationer: R.C. Denney: Named Organic Reactions, London ja Southampton 1969 pp. 239-240. Vogel: A textbook of Practical Organic Chemistry, 3. painos London ja Colchester 1962 p. 309.