



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 980617

(61) Дополнительный к патенту -  
2713489/  
(22) Заявлено 20.03.80 (21) /2897011/23-04  
(23) Приоритет 1901.79 (32) 20.01.78;  
05.12.78  
(31) 19450 A/78; (33) Италия  
30535 A/78  
Опубликовано 07.12.82. Бюллетень № 45  
Дата опубликования описания 09.12.82

(51) М. Кл.<sup>3</sup>  
С 07 D 265/30  
// А 61 К 31/535  
(53) УДК 547.867.  
.4.03 (088.8)

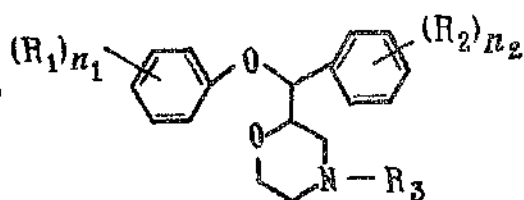
(72) Авторы  
изобретения Иностранцы  
Пьеро Меллони, Артуро Делла Торре, Джованни Клаудио Карнель  
и Алессандро Росси  
(Италия)

(71) Заявитель Иностранная фирма  
"Фармиталия Карло Эрба, С.п.А".  
(Италия)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ МОРФОЛИНА  
ИЛИ ИХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ В ВИДЕ  
ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ ИЛИ СМЕСИ ОПТИЧЕСКИХ  
ИЗОМЕРОВ

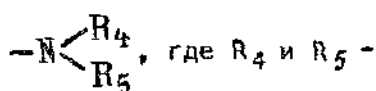
РПФК

Изобретение относится к способу  
получения новых химических соедине-  
ний, а именно производных морфолина  
общей формулы



где  $n_1$  и  $n_2$  - независимо друг от дру-  
га равны 1 или 2;

$R_1$  и  $R_2$  - независимо друг от дру-  
га водород, хлор, окси-  
группа, низший алкил,  
низшая алкоксигруппа,  
нитрогруппа, группа



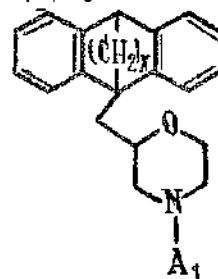
независимо друг от дру-  
га водород или метил,  
или две соседние груп-

пы  $R_1$  вместе образуют  
 $O-CH_2-O$  группу;

$R_3$  - атом водорода, низший  
алкил или бензил,

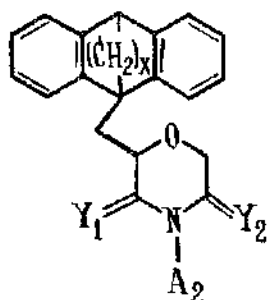
5 или их кислотно-аддитивных солей  
в виде оптических изомеров или смесей  
оптических изомеров, которые облада-  
ют антидепрессивной активностью.

Известен способ получения морфо-  
10 линил-2-содержащих метано- или этано-  
антраценов формулы



где  $A_1$  - атом водорода,  $C_1-C_4$ -алкил,  
 $C_3-C_5$ -алкенил, арил ( $C_1-C_4$ )-  
алкил или  $C_3-C_6$ -циклоалкил  
( $C_1-C_4$ )-алкил;  
X равно 1 или 2,

или их солей, который заключается в том, что лактам формулы



где A и X имеют указанные значения;

Y<sub>1</sub> - атом кислорода или два атома водорода;

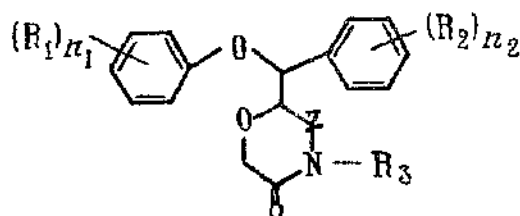
Y<sub>2</sub> - атом кислорода, когда Y<sub>1</sub> - два атома водорода, или два атома водорода, когда Y<sub>1</sub> - атом кислорода,

восстанавливают алюмогидридом лития, боргидридом натрия или диоксиэтиламинатом натрия.

Морфолинил-2-производные антрацена применяют для лечения психической депрессии [1].

Цель изобретения - получение новых соединений, расширяющих арсенал средств воздействия на живой организм.

Цель достигается основанным на известной реакции способом получения производных морфолина общей формулы (I) или их кислотно-аддитивных солей в виде оптических изомеров или смеси оптических изомеров, который заключается в том, что соединение общей формулы



где n<sub>1</sub>, n<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> имеют указанные значения;

Z представляет группу >CH<sub>2</sub> или >C=O,

подвергают восстановлению с последующим в случае необходимости N-алкилированием или N-бензилированием соединения формулы I, где R<sub>3</sub> - водород, или последующим N-алкилированием соединения формулы I, где R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> - аминогруппа, непосредственно или путем ацилирования с последующим восстановлением, или деалкилированием или дебензилированием соединения фор-

мулы I, где R<sub>3</sub> - низший алкил или бензил, или последующим деалкилированием соединения формулы I, где R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> -

5 группа  $\text{--N} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$ , где R<sub>4</sub> или R<sub>5</sub> - метил,

или последующим восстановлением нитрогруппы R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> в аминогруппу, или с последующим диазотированием аминогруппы R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> и гидролизом для получения оксигруппы, или последующей этерификацией оксигруппы R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub>, и выделением конечного продукта в свободном виде или в виде его кислотно-аддитивной соли, в виде оптических изомеров или смеси оптических изомеров.

Восстановление соединения формулы II может осуществляться способами, обычно применяемыми для восстановления амидов, например путем обработки алюмогидридом лития или боргидридом в инертном безводном растворителе, предпочтительно алифатическом простом эфире (например, серном эфире, или тетрагидрофуране, или в смеси этих растворителей), при температуре, изменяющейся примерно от 0°C до температуры кипения растворителя, с обратным холодильником, или путем обработки щелочным боргидридом, например боргидридом натрия, в присутствии щелочных металлов.

Когда в соединении формулы II один или несколько заместителей R<sub>1</sub>-R<sub>3</sub> представляют собой восстанавливаемую группу и необходимо сохранить эту группу неизменной в конечном соединении формулы I, восстановление предпочтительно осуществляют в селективных условиях.

Так, например, восстановление соединения формулы I, содержащего атом хлора или нитрогруппу, может осуществляться селективно относительно этих групп действием, например, боргидрида в тетрагидрофуране или алифатическом простом эфире, например серном эфире, в атмосфере азота или цинком в этиловом спирте.

Благодаря присутствию по меньшей мере двух ассиметрических атомов углерода, каждое соединение формулы I может существовать, по крайней мере, в виде двух различных диастереоизомеров, из которых может получиться, по крайней мере, четыре разных энантиомера.

Примерами фармацевтически приемлемых солей соединения формулы 1 являются соли с неорганическими кислотами, например соляной, бромистоводородной, серной и солиорганических кислот, например лимонной, винной, метансульфокислоты, fumarовой, яблочной или миндальной кислоты.

Выделение изомеров, например диастереоизомеров, из их смеси может осуществляться фракционированной кристаллизацией из приемлемого растворителя или хроматографическим способом.

Хроматографическое разделение может осуществляться методом тонкослойной препаративной хроматографии либо на колонке, используя силикагель или силикат магния в качестве твердой фазы и, например, бензол, этиловый эфир уксусной кислоты, циклогексан, хлороформ, хлористый метилен, серный эфир или их смеси в качестве элюирующего растворителя, или методом жидкостной хроматографии при высоких давлениях.

**Пример 1.** К раствору 12,3 г 2-[ $\alpha$ -(2-нитрофенокси)-бензил]-4-метилморфолин-5-она в 350 мл безводного тетрагидрофурана медленно по каплям добавляют 77 мл кипящего раствора боргидрида в тетрагидрофуране. После добавления смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. Избыток боргидрида удаляют метиловым спиртом при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси по каплям добавляют 50 мл 23%-ной соляной кислоты и смесь перемешивают в течение 1 ч при 60°C. Массу концентрируют до малого объема и остаток разбавляют водой, затем подщелачивают едким натром и экстрагируют хлористым метиленом. После обычной обработки и кристаллизации из изопропилового простого эфира получают 8,1 г (68%) 2-[ $\alpha$ -(2-нитрофенокси)-бензил]-4-метилморфолина с т.пл. 78-81°C.

ИК-спектр (хлороформ),  $\nu_{\text{макс}}$ : 1525  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ).

ЯМР-спектр (дейтерохлороформ), млн. долей: 5,3 (дуплет, H-бензила); 7,4-6,8 (синглет, 9H ароматический) и 2,27 (синглет,  $\text{CH}_3$ ).

Аналогично, исходя из соответствующих морфолин-5-оновых соединений примеров 4 и 6, получены следующие соединения:

2-[ $\alpha$ -(2-нитрофенокси)-бензил]-морфолин. ИК-спектр ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\text{макс}}$ : 3320 ( $\text{N-H}$  и 1525  $\text{cm}^{-1}$ );

2-[ $\alpha$ -(2-феноксибензил)-морфолин.  $\text{HCl}$ , т.пл. 199-202°C;

2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-бензил]-морфолин.  $\text{HCl}$ , т.пл. 140-170°C;

2-[ $\alpha$ -(3-метоксифенокси)-бензил]-морфолин,  $n_D^{20}$  1,5762;  $\text{HCl}$ , т.пл. 58-64°C;

2-[ $\alpha$ -(4-метоксифенокси)-бензил]-морфолин;  $\text{HCl}$ , т.пл. 50-57°C;

2-[ $\alpha$ -(2-этоксифенокси)-бензил]-морфолин, один диастереоизомер имеет т.пл. 170-171°C;

2-[ $\alpha$ -(2-хлорфенокси)-бензил]-морфолин;  $\text{HCl}$ , т.пл. 75-97°C;

2-[ $\alpha$ -(4-хлорфенокси)-бензил]-морфолин;  $\text{HCl}$ , т.пл. 188-195°C;

2-[ $\alpha$ -(3,4-метилendioксифенокси)-бензил]-морфолин;  $\text{HCl}$ ; т.пл. 82-130°C;

2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-2-метоксибензил]-морфолин;  $n_D^{20}$  1,5672;

2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-2-хлорбензил]-морфолин; т.пл. 80-102°C;

2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-3-хлорбензил]-морфолин;  $\text{HCl}$ , т.пл. 155-160°C;

2-[ $\alpha$ -(2-этоксифенокси)-3-хлорбензил]-морфолин;  $\text{HCl}$ , т.пл. 147-158°C;

2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-4-хлорбензил]-морфолин;  $\text{HCl}$ , т.пл. 175-200°C.

Получение используемых исходных соединений.

2-[ $\alpha$ -(2-Нитрофенокси)-бензил]-4-метилморфолин-5-он и его аналоги. К 55 г хлоргидрата N-метил-2-окси-3-фенил-3-(2-нитрофенокси)-пропиламина, растворенного в 770 мл дистиллированной воды, добавляют при комнатной температуре 185 мл 2 н. гидроксида натрия и 200 мл хлористого метилена. По каплям при 0°C добавляют полученную смесь к смеси 16,7 мл хлорангидрида хлоруксусной кислоты в 350 мл безводного хлористого метилена. Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Органическую фазу отделяют и промывают водным раствором бикарбоната, затем насыщенным раствором хлорида натрия, сушат и упаривают досуха. В результате получают 60 г (выход 97%) N-хлор-ацетил-N-метил-3-фенил-2-окси-3-(2-нитрофенокси)-пропиламина.

ИК-спектр (хлороформ),  $\nu_{\text{макс}}$ : 3500 ( $\text{OH}$ -широкая полоса); 1640 ( $\text{CON}$ ) и 1525  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ).

К 24,7 г N-хлорацетил-N-метил-2-окси-3-фенил-3-(2-нитрофенокси)-пропиламина в 300 мл безводного диметилформамида добавляют 3,5 г 50%-ного гидрида натрия в минеральном масле. Реакционную смесь выдерживают при 50°C в течение 3 ч при перемешивании и затем оставляют ее на 16 ч, после чего выливают в 2 л воды. Отделяется твердый коричневый осадок, который отфильтровывают и очищают смешением с кипящим 95%-ным этиловым спиртом. В результате получают 18 г (выход 80%) 2-[ $\alpha$ -(2-нитрофенокси)-бензил]-4-метилморфолин-5-она; т.пл. 192-195°C.

ИК-спектр (нуйол),  $\nu_{\text{макс}}$ : 1660 (CON) и 1525  $\text{см}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ).

Морфолин-5-оновые производные соответствующие соединениям примеров 1, 4 и 6 получены подобным образом.

2-[ $\alpha$ -(2-Аминофенокси)-бензил]-4-метилморфолин-5-он. К раствору 7 г 2-[ $\alpha$ -(2-нитрофенокси)-бензил]-4-метилморфолин-5-она в 200 мл диметилформамида добавляют 0,7 г 5%-ного палладия на угле и смесь подвергают гидрогенизации при 3,5 атм в течение 0,5 ч. Катализатор отфильтровывают, раствор выливают в воду и затем экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. После ангидратации, выпаривания досуха растворителя и кристаллизации из этилового простого эфира получают 5,3 г (выход 75,2%) 2-[ $\alpha$ -(2-аминофенокси)-бензил]-4-метилморфолин-5-она, т.пл. 167-170°C.

ИК-спектр (нуйол),  $\nu_{\text{макс}}$ : 3300 ( $\text{NH}_2$ ) и 1660  $\text{см}^{-1}$  (CON).

2-[ $\alpha$ -(2-Оксифенокси)-бензил]-4-метилморфолин-5-он. В 32 мл 35%-ной серной кислоты растворяют при 0°C 10 г 2-[ $\alpha$ -(2-аминофенокси)-бензил]-4-метилморфолин-5-она. При указанной температуре медленно добавляют 2,76 г нитрита натрия, растворенного в 40 мл воды, и смесь выдерживают при охлаждении и при перемешивании 20 мин. Затем при 0°C добавляют 120 г азотнокислой меди, растворенной в 1000 мл воды, и 4,2 г закиси меди. Через 5 мин осуществляют экстрагирование этиловым эфиром уксусной кислоты при 0°C. Органическую фазу промывают до нейтрального pH насыщенным раствором хлорида натрия, обезвоживают сульфатом натрия и упаривают досуха. В ре-

зультате получают желтое масло, которое пропускают через хроматографическую колонку с силикагелем, используя в качестве элюирующего растворителя этиловый эфир уксусной кислоты / циклогексан (2:1). Получают 6 г (выход 60%) 2-[ $\alpha$ -(2-оксифенокси)-бензил]-4-метилморфолин-5-она.

ИК-спектр (хлороформ),  $\nu_{\text{макс}}$ : 3500 (OH) и 1660  $\text{см}^{-1}$  (CON).

2-[ $\alpha$ -(2-Этоксифенокси)-бензил]-4-метилморфолин-5-он. К раствору 10 г 2-[ $\alpha$ -(2-оксифенокси)-бензил]-4-метилморфолин-5-она в 150 мл безводного диметилформамида добавляют 4,8 г карбоната калия и затем по каплям при перемешивании 2,6 мл бромэтана в 20 мл диметилформамида. Смесь выдерживают в течение 4 ч при 60°C при перемешивании. Смесь выливают в 1,5 л воды и экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. Органические экстракты промывают водой, обезвоживают над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. В результате получают 8,49 г (выход 78%) 2-[ $\alpha$ -(2-этоксифенокси)-бензил]-4-метилморфолин-5-она.

ИК-спектр (нуйол),  $\nu_{\text{макс}}$ : 1660  $\text{см}^{-1}$  (CON).

Пример 2. К суспензии 1,9 г апомогидрида лития в 35 мл тетрагидрофурана по каплям при перемешивании добавляют раствор 6,8 г 2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-бензил]-4-метилморфолин-3,5-диона в 40 мл безводного тетрагидрофурана. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч, причем смесь непрерывно перемешивают. Затем по каплям при 0-5°C добавляют 4,1 мл 23%-ной соляной кислоты и всю массу перемешивают при комнатной температуре 2 ч. Суспензированное твердое вещество отфильтровывают и промывают несколько раз тетрагидрофураном. Объединенные фильтраты упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток обрабатывают этиловым простым эфиром и добавляют 4 мл 18%-ной соляной кислоты в метиловом спирте. В осадок выпадает аморфный хлоргидрат, который промывают несколько раз свежим этиловым простым эфиром. Фильтрованием выделяют 5,8 г выход 84% хлоргидрата 2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-бензил]-4-метилморфолина, т.пл. 67-90°C.

ИК-спектр  $\text{KBr}$ ,  $\nu_{\text{макс}}$ : 2700 ( $\text{NH}^+$ ) и 2815  $\text{см}^{-1}$  ( $\text{OCH}_3$ ).

Все соединения, которые перечислены в примерах 1, 4 и 6, за исключением тех, которые содержат хлор, получают подобным образом.

Получение 2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-бензил]-4-метилморфолин-3,5-дион.

При 60°C в течение 60 ч при перемешивании выдерживают раствор 3,85 г этилового эфира 2-окси-3-фенил-3-(2-метоксифенокси)-пропионовой кислоты в 35 мл диметилформамида вместе с 5,34 мл этилового эфира бромуксусной кислоты и 3,32 г безводного карбоната калия. Затем смесь выливают в воду, экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты и органические экстракты промывают до нейтрального pH водой, обезвоживают, концентрируют при пониженном давлении и остаток пропускают через хроматографическую колонку с силикагелем, используя в качестве элюирующего растворителя смесь этилового эфира уксусной кислоты и циклогексана (1:1). В результате получают 3,35 г (выход 67%) этилового эфира 2-этоксикарбонилметилокси-3-фенил-3-(2-метоксифенокси)-пропионовой кислоты.

ИК-спектр (пленка),  $\nu_{\text{макс}}$ : 1815 ( $\text{OCH}_3$ ) и 1740  $\text{см}^{-1}$   $\text{C}=\text{O}$ .

В автоклаве при 150°C в течение 20 ч выдерживают 4 г этилового эфира 2-этоксикарбонилметилокси-3-фенил-3-(2-метоксифенокси)-пропионовой кислоты в 30 мл этилового спирта вместе с 20 мл 10%-ного раствора метиламина в этиловом спирте. Смеси дают возможность охладиться, и при пониженном давлении отгоняют растворитель. Остаток кристаллизуют из этилового спирта, в результате чего получают 2,26 г (выход 64%) 2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-бензил]-4-метилморфолин-3,5-диона.

ИК-спектр (хлороформ),  $\nu_{\text{макс}}$ : 1680 ( $\text{CONCO}$ ) и 1625  $\text{см}^{-1}$  ( $\text{CONCO}$ ).

Аналогично получают морфолин-3,5-дионовые производные, необходимые для получения других упоминаемых соединений.

**Пример 3.** К раствору 1,23 г алюмогидрида лития в 50 мл серного эфира по каплям добавляют 6,8 г 4-бензил-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-бензил]-морфолин-5-она, растворенного в 100 мл

безводного серного эфира и 30 мл безводного тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 сут при комнатной температуре и затем реакцию обрывают водой (гидроокисью натрия) и фильтруют. Твердый продукт промывают горячим тетрагидрофураном и фильтрат сушат над сульфатом натрия, а затем полностью выпаривают в вакууме. В результате получают 4,9 г (выход 78%) 4-бензил-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-бензил]-морфолина в виде прозрачного масла.

Аналогично получают 4-бензил-2-[ $\alpha$ -(2-этоксифенокси)-бензил]-морфолин и другие аналоги примеров 1, 4 и 6 за исключением тех, которые содержат атом хлора.

Получение используемых исходных соединений.

4-Бензил-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-бензил]-морфолин-5-он и его аналоги. К раствору 3,5 г N-бензиламино-2-окси-3-(2-метоксифенокси)-3-фенилпропиламина в 60 мл хлористого метилена добавляют при 0°C 0,6 г гидроокиси натрия и 16 мл воды. Массу охлаждают до -50°C и по каплям добавляют 1,1 мл хлорангидрида хлоруксусной кислоты, разбавленной 10 мл хлористого метилена. Органические экстракты объединяют и промывают насыщенным раствором хлористого натрия, сушат над сульфатом натрия и раствор выпаривают досуха. В результате получают 4,0 г (выход 93%) N-бензил-N-хлор-ацетил-2-окси-3-(2-метоксифенокси)-3-фенилпропиламина в виде хроматографически чистого масла без 2,5 г этого продукта растворяют в 10 мл диметилсульфоксида, затем добавляют 0,275 г 55%-ного гидроксида натрия. Через 1,5 ч при комнатной температуре массу выливают в воду и экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. Органические экстракты несколько раз промывают водой, сушат над сульфатом натрия и упаривают досуха, в результате чего получают 2,2 г (выход 94%) 4-бензил-2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-бензил]-морфолин-5-она.

А. К раствору 6,0 г 2-окси-3-(2-метоксифенокси)-3-фенилпропиламина в 70 мл хлористого метилена добавляют по каплям раствор 1,3 г гидроокиси натрия и 40 мл воды. Затем по каплям добавляют 3,6 мл бензоилхлорида, растворенного в 20 мл хлористого ме-

тилена, при 0°C. Массу перемешивают в течение 30 мин, органический слой отделяют и водную фазу экстрагируют хлористым метиленом. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным водным раствором поваренной соли, сушат над сульфатом натрия и затем раствор выпаривают досуха. В результате получают 8,1 г (выход 98%) маслянистого N-бензоиламино-2-окси-3-(2-метоксифенокси)-3-фенилпропил-амина.

6. К раствору алюмогидрида лития (16,3 г) в безводном серном эфире (1000 мл) добавляют раствор полученного масла (8,1 г) в 1500 мл безводного серного эфира. Массу выдерживают при кипении с обратным холодильником в течение 12 ч. После нормальной обработки и кислотно-щелочной очистки с использованием серного эфира в качестве растворителя и после упаривания досуха получают 3,5 г (выход 45%) N-бензиламино-2-окси-3-(2-метоксифенокси)-3-фенилпропиламина в виде смеси диастереоизомеров (бесцветное масло).

Аналогично получают 2-этокси- и другие аналоги.

Пример 4. К раствору 11,6 г 2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-4-хлорбензил]-морфолина и 3,5 г триэтиламина в бензоле (100 мл) по каплям при комнатной температуре в течение 1 ч добавляют раствор 5,5 г йодистого метила в 20 мл бензола. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч, фильтруют и растворитель упаривают досуха. В результате получают маслянистое вещество, которое разделяют на силикагельной колонке, получая 7 г (выход 57%) 4-метил-2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-4-хлорбензил]-морфолина.

Аналогично синтезированы следующие производные 4-метилморфолина:

4-метил-2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-бензил]-морфолин, т.пл. 67-90°C;  
4-метил-2-[ $\alpha$ -(2-этоксифенокси)-бензил]-морфолин; ИК-спектр, нерастворимый осадок ( $\text{CHCl}_3$ :  $\nu_{\text{N}-\text{CH}_3}$  2805  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{аром.эфир}}$  1255  $\text{cm}^{-1}$  и  $\nu_{1,2}$ -замещ. фенил 750  $\text{cm}^{-1}$ ;

4-метил-2-[ $\alpha$ -(2-хлорфенокси)-бензил]-морфолин; ИК-спектр, нерастворимый осадок ( $\text{CHCl}_3$ :  $\nu_{\text{N}-\text{CH}_3}$  2805  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{аром.эфир}}$  1250  $\text{cm}^{-1}$  и  $\nu_{\text{монозам.фенил}}$  695  $\text{cm}^{-1}$ ;

4-метил-2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-3-хлорбензил]-морфолин; ИК-спектр,

нерастворимый осадок ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{O}-\text{CH}_3}$  2840  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{N}-\text{CH}_3}$  2805  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{аром.эфир}}$  1245  $\text{cm}^{-1}$  и  $\nu_{1,2}$ -зам. фенил 750  $\text{cm}^{-1}$ ;

4-метил-2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-3-хлорбензил]-морфолин; ИК-спектр, нерастворимый осадок ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{N}-\text{CH}_3}$  2810  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{аром.эфир}}$  1255  $\text{cm}^{-1}$  и  $\nu_{1,2}$ -замещенный фенил 745  $\text{cm}^{-1}$ .

Пример 5. К раствору 7,35 г 2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-4-хлорбензил]-морфолина в 50 мл хлороформа добавляют 18,2 мл 2 н. едкого натра. Смесь охлаждают до 0°C и по каплям добавляют в течение 30 мин 3,5 мл этилового эфира хлормуравьиной кислоты. Перемешивание и охлаждение при 0°C осуществляют в течение 1 ч. Органическую фазу отделяют, промывают водой и сушат над безводным хлоридом кальция. Упариванием досуха растворителя получают бесцветное масло, которое растворяют в 100 мл серного эфира и при комнатной температуре добавляют к суспензии алюмогидрида лития (2,5 г) в 200 мл безводного серного эфира. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч, добавляют 2,5 мл воды, 2,5 мл 15%-ного едкого натра и 7,5 мл воды. После фильтрования эфирный слой отделяют и водную фазу экстрагируют серным эфиром. Объединенные органические фазы промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия. После выпаривания досуха растворителя получают 6,25 г (выход 82%) маслянистого 4-метил-2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-4-хлорбензил]-морфолина.

Аналогично получены все производные 4-метилморфолина примера 4.

Пример 6. К хорошо перемешиваемой смеси 2 г 2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-2-хлорбензил]-морфолина в 5,2 мл ледяной уксусной кислоты 12 мл ацетона и 8 мл воды в течение 1 ч добавляют 6,024 г боргидрида натрия, поддерживая температуру около 0°C. Затем добавляют еще 12 мл ацетона и 3 г боргидрида натрия. Смесь принимает комнатную температуру и спустя 30 ч реакционную смесь выливают в раствор бикарбоната натрия в воде, а затем экстрагируют серным эфиром. Эфирные экстракты промывают водой, сушат над сульфатом натрия и упаривают досуха. В результате получают 1,85 г (выход 82,3%) 4-изопропил-2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-2-хлор-

бензил]-морфолина; т.пл. хлоргидрата 200-240°C.

Аналогично получают 4-изопропил-2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-бензил]-морфолин; т.пл. хлоргидрата 196-203°C.

**Пример 7.** К 3 г 2-[ $\alpha$ -(2-аминофенокси)-бензил]-4-метилморфолина в 30 мл ацетонитрила добавляют 4 мл 37%-ного водного формальдегида и затем 1 г  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ . Перемешивают смесь в течение 30 мин при комнатной температуре и добавляют ледяной уксусной кислоты до нейтрального pH. Смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток подщелачивают и экстрагируют хлороформом. Хлороформ промывают водой до нейтрального pH, смесь сушат и упаривают при пониженном давлении. Оставшееся масло обрабатывают этиловым спиртом, к которому добавляют 2 мл 18%-ного спиртового раствора соляной кислоты. Разбавлением серным эфиром осаждают 2,67 г хлоргидрата 2-[ $\alpha$ -(2-N,N-диметиламинофенокси)-бензил]-4-метилморфолина, выход 74%.

ИК-спектр (хлороформ),  $\nu_{\text{макс}}$ : 2700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}^+$ ).

**Пример 8.** К раствору 6,5 г 2-[ $\alpha$ -(2-нитрофенокси)-бензил]-4-метилморфолина в 200 мл абсолютного этилового спирта добавляют 0,7 г 5%-ного палладия на угле и смесь гидрируют при 2,5 атм в течение 0,5 ч. Катализатор отфильтровывают, раствор упаривают досуха и остаточное масло превращают в хлоргидрат спиртовым раствором соляной кислоты. Кристаллизацией из этилового эфира уксусной кислоты /этилового спирта выделяют 5,1 г монохлоргидрата 2-[ $\alpha$ -(2-аминофенокси)-бензил]-4-метилморфолина. Выход 76%.

ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ),  $\nu_{\text{макс}}$ : 3400 ( $\text{NH}_2$ ) и 2700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}^+$ ).

**Пример 9.** К раствору 4,5 г 2-[ $\alpha$ -(2-оксифенокси)-бензил]-4-метилморфолина в 70 мл безводного диметилформамида добавляют 2,2 г карбоната калия и при комнатной температуре медленно прикапывают 1 мл йодистого метила. После добавления смесь перемешивают в течение 5 ч при 55°C. Смесь выливают в 700 мл холодной воды и экстрагируют серным эфиром. После промывки насыщенным раствором поварен-

ной соли и обезвоживания над сульфатом натрия эфирные экстракты концентрируют до малого объема. К остатку добавляют 18%-ный спиртовой раствор соляной кислоты, в результате чего получают 4 г хлоргидрата 2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-бензил]-4-метилморфолина; т.пл. продукта с разложением 67-90°C; выход 76%.

ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ),  $\nu_{\text{макс}}$ : 2820 ( $\text{OCH}_3$ ) и 2700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}^+$ ).

**Пример 10.** К раствору 15 г хлоргидрата 2-[ $\alpha$ -(2-аминофенокси)-бензил]-4-метилморфолина в 50 мл воды добавляют 18,5 мл 23%-ной соляной кислоты. Смесь охлаждают до 0°C и затем к ней медленно при перемешивании добавляют раствор 3,45 г нитрита натрия в 20 мл воды. Спустя 20 мин смеси дают возможность принять комнатную температуру. Всю смесь нагревают в водяной бане до 40°C до тех пор, пока не прекратится выделение азота. Смесь экстрагируют хлороформом, затем регулируют pH до 9. Органические экстракты сушат и упаривают досуха и остаток растворяют в 5 мл абсолютного раствора соляной кислоты. Разбавлением малым количеством диэтилового эфира выделяют в осадок 4,65 г хлоргидрата 2-[ $\alpha$ -(2-оксифенокси)-бензил]-4-метилморфолина. Выход 31%.

ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ),  $\nu_{\text{макс}}$ : 3500 ( $\text{OH}$ ) и 2700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}^+$ ).

**Пример 11.** К 5,1 г 2-[ $\alpha$ -(2-нитрофенокси)-бензил]-4-метилморфолина, растворенного в 70 мл безводного толуола, добавляют 3 мл этилхлоркарбоната и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч. Затем полученную смесь упаривают досуха и получают 5,9 г масла. Масло обрабатывают 15 мл 8%-ного водно-спиртовым раствором соляной кислоты и кипятят в течение 4 ч. После упаривания досуха остаток обрабатывают 50 мл воды и экстрагируют серным эфиром. После промывки насыщенным раствором хлористого натрия и обезвоживания сульфатом натрия концентрируют до малого объема эфирные экстракты. При добавлении спиртового раствора соляной кислоты (18% в абсолютном этиловом спирте) выделяют в осадок 3,5 г хлоргидрата 2-[ $\alpha$ -(2-нитрофенокси)-бензил]-морфолина. Выход 68%.

ИК-спектр,  $\nu_{\text{макс}}$ : 2800 (NH) и 1525  $\text{см}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ).

Аналогично получены соединения примера 1.

**Пример 12.** Раствор 5 г 4-бензил-2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-бензил]-морфолина в 150 мл 99%-ного этилового спирта и 6 мл соляной кислоты восстанавливают на катализаторе палладий-на угле в течение 4 ч при комнатной температуре. Смесь затем фильтруют, сушат в вакууме и разделяют на колонке с силикагелем (элюирующая фаза хлороформ : метанол : гидроксид аммония 170:30:2). В результате получают 2,1 г (выход 54,7%) 2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-бензил]-морфолина в виде прозрачного масла; т.пл. хлоргидрата 140-170°C.

Аналогичным образом получены морфолиновые производные, перечисленные в примере 1, за исключением тех, которые содержат нитрогруппу или атом хлора.

**Пример 13.** В течение 5 ч кипятят с обратным холодильником раствор 5 г 4-бензил-2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-бензил]-морфолина в 70 мл бензола с 1,23 мл этилового эфира хлорирующей кислоты. Растворитель выпаривают и остаток нагревают с обратным холодильником в течение 2 сут с 70 мл 10%-ного метанольного раствора гидроокиси калия. Массу упаривают досуха и остаток экстрагируют этиловым эфиром и водой. Воду экстрагируют свежим простым эфиром. Осуществляют кислотно-щелочную очистку, используя в качестве экстрагирующего растворителя простой эфир. Сушкой над сульфатом натрия, фильтрованием и упариванием в вакууме получают 2,4 г (выход 60%) 2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-бензил]-морфолина в виде смеси диастереоизомеров; НС1, т.пл. 140-170°C.

Все соединения, перечисленные в примере 1, получены аналогичным образом.

**Пример 14.** К раствору 1,6 г диастереоизомера 2-[ $\alpha$ -(2-этоксифенокси)-бензил]-морфолина в обезвоженном этаноле добавляют 0,33 мл метансульфонокислоты. При разбавлении раствора 200 мл диэтилового эфира в осадок выпадает твердый продукт, который извлекают путем фильтрации, в результате чего получают 2-[ $\alpha$ -(2-этоксифенок-

си)-бензил]-морфолинметансульфонат, т.пл. 144-146°C.

УФ-спектр (MeOH):  $\lambda_{\text{макс}}$  275 нм.

$E_{1\%}^{1\text{см}} = 50$ .

**Пример 15.** Производные морфолина могут быть изготовлены в виде таблеток.

К раствору 5 г (15,3 ммоль) 2-[ $\alpha$ -(2-этоксифенокси)-бензил]-морфолин-5-она (в виде чистого диастереоизомера, характеризующегося т.пл. 97-101°C) в 200 мл безводного толуола добавляют по частям при перемешивании, в течение 15 мин, при комнатной температуре и атмосфере азота 12,7 мл (45,4 ммоль) 70%-ного раствора натрий-бис-(2-метоксизтоксид)-алюминийгидрида (RED-A1) в толуоле, разбавленного 40 мл безводного толуола. Через 4 ч при комнатной температуре реакция заканчивается. К сырому продукту при охлаждении добавляют 20 мл 2 н. раствора гидроокиси натрия и разделяют образовавшиеся фазы.

Органическую фазу промывают водой и затем высушивают в вакууме. Остаток растворяют в 50 мл этилацетата и добавляют 1 мл метансульфонокислоты. Через 20 ч продукт кристаллизуется, его отфильтровывают, получая 4,5 г 2-[ $\alpha$ -(2-этоксифенокси)-бензил]-морфолинметансульфоната (выход 71,9%); т.пл. 137-142°C. Этот продукт растворяют в минимально возможном количестве абсолютированного (99,9%) этилового спирта и перекристаллизовывают из диэтилового эфира, получая чистый продукт с т.пл. 144-146°C.

Готовят таблетки весом по 200 мг, содержащие по 20 мг активного компонента. Состав таблеток следующий (из расчета на 10000 таблеток), г: 2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-бензил]-морфолина 250; молочного сахара 1,230; кукурузного крахмала 450; талька порошкообразного 50 и стеарата магния 20.

Смешивают 2-[ $\alpha$ -(2-метоксифенокси)-бензил]-морфолин, лактозу и половину кукурузного крахмала, просеивают через 0,55-миллиметровые сита, 30 г кукурузного крахмала диспергируют в 300 мл горячей воды. Смесь порошков гранулируют с приготовленным крахмальным клейстером. Гранулированный продукт сушат и просеивают через 1,4-миллиметровые сита. Добавляют осталь-



ное количество крахмала, а также тальк и стеарат магния. Тщательно перемешивают и массу прессуют в таблетки 8-миллиметровым прессом.

Соединения формулы I обладают эффективностью действия на центральную нервную систему, в частности, могут использоваться как антидепрессанты.

Антидепрессивную активность соединений формулы I оценивали на мышах по предотвращению вызванного резерпином блефароспазма и гипотермии. Резерпин вводили эндоперитонеально в количестве 2,5 мг/кг, а испытуемое соединение вводили перорально за 30 мин до введения резерпина. Запись блефароспазма и измерение температуры тела производили через 1 и 4 ч после введения резерпина.

Опыт проведен при использовании соединения формулы I и известных антидепрессантов. Среди известных антидепрессантов наиболее близким в структурном отношении к соединениям формулы I является "Вилоксазин", который представляет собой 2-(2-этоксифенокси)-метилморфолин.

Эффективная доза ED<sub>50</sub> для достаточной обработки половины порции мышей представлена в таблице.

Испытуемое соединение	Антирезерпиновая активность на мышах ED <sub>50</sub> , мг/кг веса тела	
	блефароспазм	гипотермия
Имипрамин	8,14	18,28
Амитриптилин	10,95	19,68
Ипрониазид	78,37	261,05
Вилоксазин	4,73	9,87
d-[α-(2-Метоксифенокси)-бензил]-морфолингидрохлорид формулы I	0,53	0,48

Соединения формулы I предпочтительно вводят перорально, хотя они могут вводиться также и другими стандартны-

ми способами, например инъекциями или ректально.

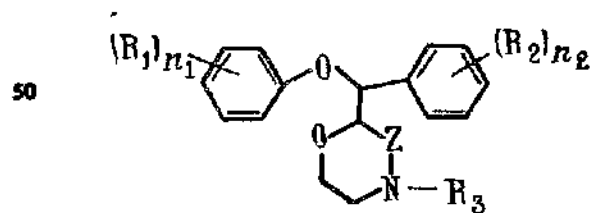
При пероральном введении человеку (взрослым особям) соединений формулы I разовая доза предпочтительно равна 5-30 мг и вводится 2-4 раза в день.

Фармацевтические композиции формулы I получают стандартными способами, используя обычные компоненты.

Так, пригодные для перорального введения фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы I, предпочтительно формуются в виде таблеток, капсул и пилюль, содержащих активный компонент вместе с разбавителем, (молочный сахар, глюкоза, тростниковый сахар, маннит, сорбит, целлюлоза, смазочные вещества, например, кремнезем, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли), или в состав композиций могут также входить связующие вещества (крахмал, желатина, метилцеллюлоза, сенегальская камедь, трагакант, поливинилпирролидон), измельчающие компоненты (крахмал, альгиновая кислота, альгинаты), смеси, бурно выделяющие газы, красители, сахаристые вещества, смачивающие вещества (лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты) и, как правило, нетоксичные и фармакологически неактивные вещества, используемые в фармакологических композициях. Указанные фармацевтические составы могут готовиться известными способами, например смешением, гранулированием, таблетированием, покрытием сахаром или нанесением пленки.

#### Формула изобретения

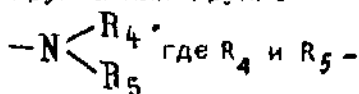
Способ получения производных морфолина общей формулы I



где  $n_1$  и  $n_2$  независимо друг от друга равны 1 или 2;

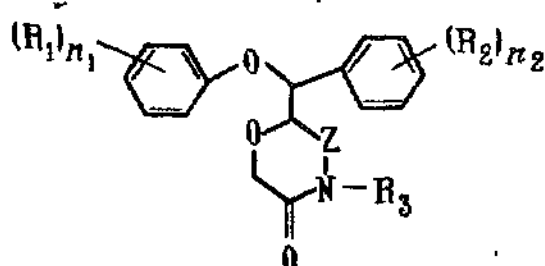
$R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга водород, хлор, оксигруппа,

низший алкил, низшая алкоксигруппа, нитрогруппа или группа



независимо друг от друга водород или метил, или два соседних  $R_4$  вместе образуют  $O-CH_2-O$  группу;  $R_3$  - водород, низший алкил или бензил,

или их кислотно-аддитивных солей в виде оптических изомеров или смеси оптических изомеров, отличающихся тем, что соединение общей формулы II



где  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $R_1-R_3$  имеют указанные значения;

$Z - >CH_2$  или  $>C=O$ ,

подвергают восстановлению с последующим в случае необходимости N-алкилированием или N-бензилированием соединения формулы I,

где  $R_3$  - водород, или с последующим N-алкилированием соединения формулы I, где  $R_1$  или  $R_2$  - аминогруппа, непосредственно или путем ацилирования с последующим восстановлением, или деалки-

лированием или дебензилированием соединения формулы I, где  $R_3$  - низший алкил или бензил, или последующим деалкилированием соединения формулы I,

где  $R_1$  или  $R_2$  - группа  $-N \begin{matrix} \swarrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{matrix}$

где  $R_4$  или  $R_5$  - метил, или последующим восстановлением нитрогруппы  $R_1$  или  $R_2$  в аминогруппу, или с последующим диазотированием аминогруппы  $R_1$  или  $R_2$  и гидролизом для получения оксигруппы, или последующей этерификацией оксигруппы  $R_1$  или  $R_2$  и выделением конечного продукта в свободном виде или в виде его кислотно-аддитивной соли, в виде оптических изомеров или смеси оптических изомеров.

Приоритет по признакам

20.01.78 при  $n_1$  и  $n_2$  независимо друг от друга равны 1 или 2;

$R_1$  и  $R_2$  - независимо друг от друга - водород, хлор, оксигруппа, низший алкил или низшая алкоксигруппа, или два соседних  $R_1$  вместе образуют  $O-CH_2-O$  группу;  $R_3$  - водород, низший алкил или бензил.

05.12.78 при  $n_1$  и  $n_2$  независимо друг от друга равны 1 или 2;  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга - нитро-

группа или группа  $-N \begin{matrix} \swarrow R_4 \\ \searrow R_5 \end{matrix}$ , где  $R_4$

и  $R_5$  - независимо друг от друга - водород или метил;  $R_3$  - водород, низший алкил или бензил.

Источники информации,

принятые во внимание при экспертизе

1. Патент США № 4045560, кл. C 07 D 265/30, опублик. 1977.

Составитель Н. Капитанова

Редактор Г. Безвершенко  
Заказ 9395/50

Техред М. Коштура  
Тираж 445

Корректор В. Прохненко  
Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР  
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4